Tome XXXIV 1956 N° 1

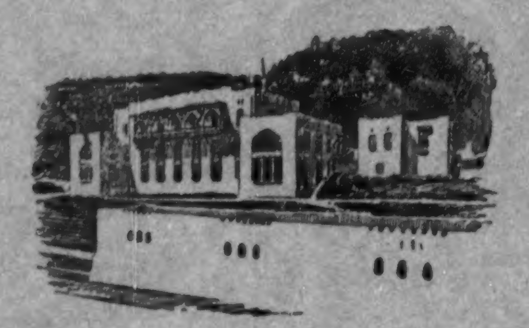
ARCHIVES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

D'ALGÉRIE

Secrétaire général : **L. PARROT**



ALGER

1956

Publication périodique trimestrielle

Ces ARCHIVES sont destinées à recueillir les travaux de Microbiologie et de Parasitologie, pures ou appliquées, et en général toutes études inspirées des méthodes pastoriennes, intéressant l'Afrique française et plus particulièrement l'Algérie.

SOMMAIRE

TOME XXXIV — ALGER, MARS 1956 — N° 1

ARCHIVES
DE
L'INSTITUT PASTEUR
D'ALGÉRIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU PALUDISME DES RONGEURS À PLASMODIUM BERGHEI

IV. RÉSISTANCE ACQUISE (*)

par Edmond SERGENT et Alice PONCET (**)

SOMMAIRE

(*) Les Mémoires précédents ont paru dans ces *Archives*. I[er] Mémoire (Incubation. Accès aigu), **33**, 2, juin 1955, 71-77. — II[e] Mémoire (Stade d'infection latente métacritique), *ibidem*, **33**, 3, sept. 1955, 195-222. — III[e] Mémoire (Résistance innée), *ibidem*, **33**, 4, décembre 1955, 287-303.

(**) Nous remercions de leur bonne collaboration Mme L. GIBRAT, Mlles E. GAZEL et M. GRAZIANI, laborantines.

Reçu pour publication le 1[er] février 1956.

L'immunologie est un des chapitres de la pathologie générale qui ont le plus bénéficié des recherches expérimentales ayant pour sujet les paludismes des oiseaux, de l'homme, des singes. Elles ont surtout fait avancer nos connaissances sur l'immunité relative, ou prémunition. Le paludisme des rongeurs à *Plasmodium berghei* présente, à cet égard, l'intérêt d'offrir un champ d'expériences nouveau et commode, parce qu'il utilise des petits rongeurs de laboratoire, dont l'élevage est facile.

oOo

Il y a lieu de remarquer que ces petits rongeurs de laboratoire ne sont pas, dans la nature, des hôtes normaux de *P. berghei*, parasite isolé de rongeurs sauvages du Congo. Quand on étudie des plasmodies, comme *P. relictum*, qui contamine dans la nature des passereaux nés et élevés en cage, tels que les canaris, on a l'avantage d'expérimenter dans des conditions plus proches des conjonctures normales. D'autre part, l'étude expérimentale de *P. berghei* ne peut porter, dans l'état actuel de nos connaissances, que sur le cycle schizogonique qui se déroule chez le mammifère, second hôte. Cette étude ne sera complète que lorsqu'on pourra expérimenter avec les éléments du cycle sporogonique.

oOo

Dans notre précédent Mémoire (III, *op. cit.*), nous avons rapporté les résultats de nos recherches sur la résistance innée qu'opposent les rongeurs de laboratoire, en particulier les rats blancs, à une première attaque de *P. berghei*. Dans ce IV[e] Mémoire, nous rendrons compte de nos investigations concernant la résistance à une nouvelle inoculation manifestée par des rongeurs qui ont surmonté une première atteinte.

A cet égard, il convient de distinguer deux catégories de sujets : ceux qui ont surmonté spontanément le stade aigu de leur primo-infection, — et ceux qui ont bénéficié d'un traitement médicamenteux de ce stade aigu.

Notre exposé comprendra donc deux parties.

La Première traitera du sort de rats blancs qui, ayant survécu à une primo-inoculation, ont été soumis à une réinoculation.

La Seconde donnera les observations de souris blanches et de rats blancs qui ont été traités par la nivaquine au cours de leur primo-infection et qui, ensuite, ont été réinoculés.

PREMIÈRE PARTIE

DU COMPORTEMENT DE RATS BLANCS QUI, APRÈS AVOIR SURVÉCU A UNE PREMIÈRE INOCULATION DE *P. berghei*, SUBISSENT UNE SECONDE INOCULATION.

La question peut se poser ainsi : 1) des rats blancs, inoculés avec 30-40 millions de plasmodies, ont fait preuve d'une « résistibilité innée » suffisante, dans 90 % des cas, pour triompher de cette attaque ; 2) si on les inocule une seconde fois avec le même nombre de plasmodies de même souche, leur résistance innée sera-t-elle la même ?

— ou bien aura-t-elle fléchi ?

— ou bien aura-t-elle été renforcée (résistance acquise) ?

La réponse à ces questions sera donnée par le résultat de réinoculations faites à des rats ayant terminé leur accès aigu de première invasion.

Techniques

Les techniques employées ont été décrites dans nos trois premiers Mémoires (*op. cit.*).

— Pour l'examen microscopique : I, p. 71, — II, p. 205.

— Pour les inoculations expérimentales : I, p. 72, — II, p. 205, — III, pp. 288-290, 292.

— Pour l'évaluation de l'intensité des accès : II, p. 199, — III, p. 289.

Nous n'en rappelons que les dispositions principales.

— La souche de *P. berghei* que nous employons est la souche Keyberg (K.173) (604 passages par souris au 31 janvier 1956).

— Les inoculations expérimentales ont toujours été pratiquées dans le péritoine.

— Les expériences n'ont été faites que sur des animaux adultes et ont toujours comporté l'inoculation intrapéritonéale d'animaux témoins, neufs.

— Le nombre de plasmodies inoculées à une souris a été de 10 à 20 millions, à un rat de 30 à 40 millions.

— L'examen microscopique du sang périphérique est pratiqué journellement pendant 1 mois après l'inoculation, puis à intervalles plus espacés, suivant le plan des expériences.

— Nous notons l'intensité des accès parasitaires aigus d'après le nombre de parasites comptés à l'état frais et la durée en jours de leur apparition dans le sang périphérique, en suivant le tableau ci-dessous.

— *Accès mortel.*

— *Accès très fort.* Parasites très nombreux. Maximum dépassant 50 par champ d'objectif à immersion.

— *Accès fort.* Parasites nombreux. Maximum 30 à 40 par champ.

Accès moyen. Maximum des parasites : 20 à 25 par champ.

Accès faible. Parasites peu nombreux. Maximum ne dépassant pas 10 par champ.

Accès extrêmement faible. Moins d'un parasite par champ, pendant très peu de jours.

Accès nul. Absence de tout parasite dans le sang périphérique longuement examiné.

Le champ d'objectif à immersion contient en moyenne 500 hématies de souris ou de rats blancs.

Des Tableaux statistiques condensés distinguent 5 catégories seulement : — les « morts », — les accès « forts » (plus de 30 parasites par champ), — les accès « moyens », — les accès « faibles » (moins de 10 parasites par champ), — et les accès « nuls ».

oOo

Les expériences ayant pour objet l'étude de la résistance acquise par des rongeurs qui ont survécu à une première atteinte de paludisme dû à *P. berghei* ont été pratiquées sur 144 rats blancs adultes. Ayant tous présenté un accès aigu à la suite d'une première inoculation de 30 à 40 millions de plasmodies, ils ont été soumis, après un laps de temps allant de 1 mois à 27 mois, à une seconde inoculation, faite dans le péritoine, avec le même nombre de 30 à 40 millions de plasmodies. En même temps qu'eux, lors de leur primo-inoculation et lors de leur réinoculation, des rats adultes neufs ont reçu dans le péritoine, dans les mêmes conditions, pour servir de témoins, un égal nombre de parasites.

oOo

I. — Pour fournir des éléments de comparaison, nous rappellerons d'abord l'effet de la « résistance innée » d'un rat inoculé pour la première fois (*).

II. — Nous exposerons ensuite les *résultats bruts* des réinoculations faites aux 144 rats ayant survécu à une primo-inoculation : la réinoculation a-t-elle, ou non, été suivie d'un accès aigu ?

III. — Si un accès a été observé, quelle était l'intensité de cet accès de réinoculation,

1) comparée à l'intensité de l'accès de primo-inoculation du même rat ?

2) comparée à l'intensité de l'accès du témoin, rat neuf qui a reçu, au moment de la réinoculation du sujet en expérience, une égale quantité de plasmodies de la même goutte de sang du donneur ?

IV. Caractéristiques des différents types d'accès aigu parasitaire de réinoculation présentés par les rats blancs.

(*) Voir IIe Mémoire, *op. cit.*

V. — De l'influence que peut avoir sur la réaction du rat à la seconde inoculation la longueur de l'espace de temps écoulé depuis la première inoculation.

VI. — De la nature de la résistance au paludisme à *P. berghei* acquise par des rats blancs : immunité stérilisante ou prémunition ?

I

Rappel des caractéristiques des accès de première inoculation intrapéritonéale des rats blancs, étudiées dans notre III° Mémoire, sur la résistance innée.

La formule parasitaire moyenne des accès de primo-inoculation intrapéritonéale relevée chez 414 rats est représentée sur le Graphique I que nous empruntons à notre III° Mémoire (Résistance innée).

Le caractère le plus marquant de cette formule parasitaire des accès de primo-inoculation est la prédominance des accès d'intensité moyenne (68 %).

Les cas mortels sont très rares (23 sur 414 rats, soit 6 %).

Sur le chiffre total de 414 rats que nous avons inoculés dans le péritoine, nous ne relevons pas un seul cas où l'accès aigu de première invasion ait manqué.

On note une assez petite proportion d'accès « forts » (environ 14 %), et également d'accès « faibles » (12 %), ces deux catégories encadrant, sur le Graphique I, la remarquable catégorie des accès « d'intensité moyenne », qui apparaissent dans les deux tiers des cas environ.

II

Les résultats bruts des réinoculations intrapéritonéales de 30-40 millions de plasmodies faites à 144 rats « anciens infectés » sont donnés dans le Graphique II ci-contre. Le résultat est qualifié de « positif » quand la réinoculation est suivie d'un accès parasitaire, de « négatif » dans le cas contraire.

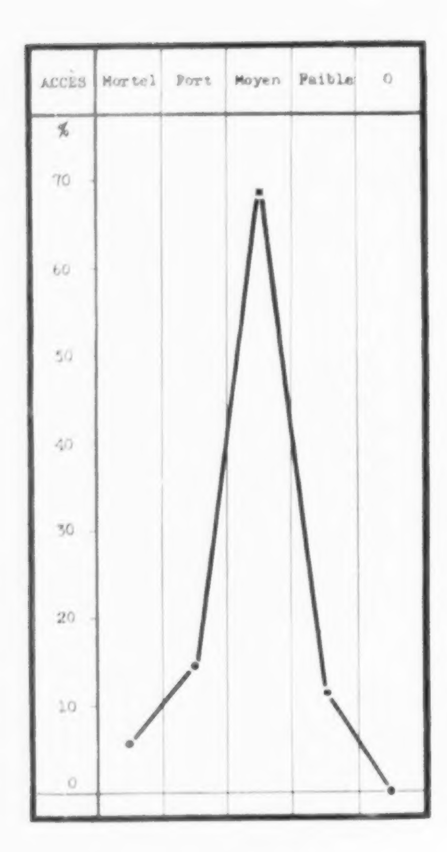
A. — S'il se produit un accès, c'est qu'il y a *lutte*, dont les forces de défense sortiront, ou non, victorieuses.

B. — S'il n'apparait point d'accès, deux éventualités peuvent être envisagées :

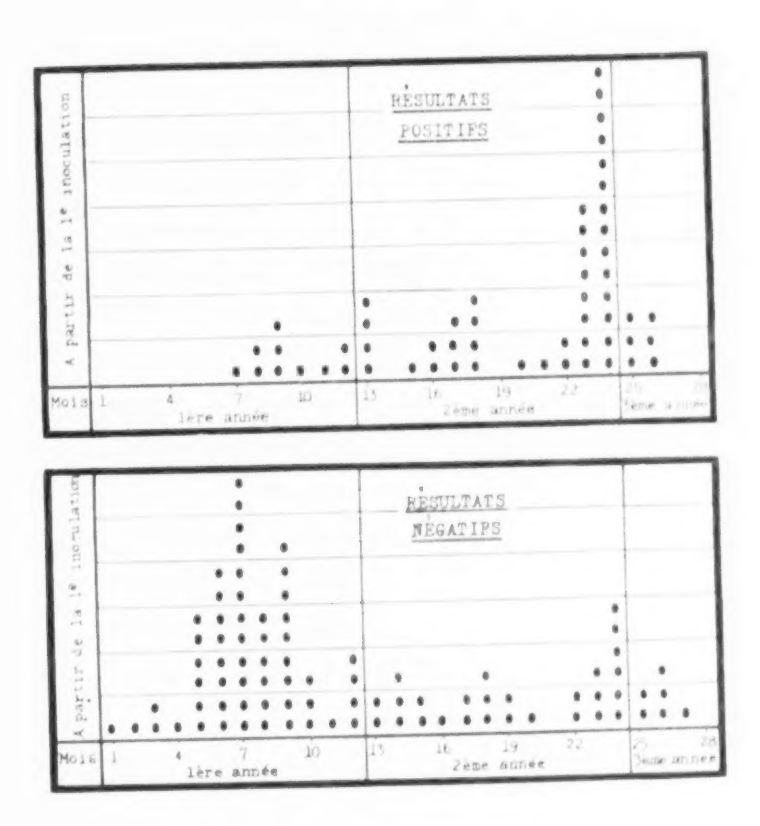
a) les forces de défense ont maitrisé *sans bruit* l'attaque et ont exterminé les assaillants ;

b) il y a eu une *lutte*, mais de faible intensité ; les forces de défense ont été suffisamment puissantes pour réduire les assaillants à l'*état latent*, sans crise visible, d'emblée.

Les résultats bruts sont les suivants : 56 réinoculations (39 %) ont donné un accès ; 88 (61 %) n'ont pas donné d'accès. Ces derniers résultats seront discutés plus loin.



GRAPHIQUE I (emprunté au III[e] Mémoire, sur la Résistance innée, p. 297). — Formule parasitaire moyenne des accès de primo-inoculation observés chez les 414 rats blancs inoculés dans le péritoine.



GRAPHIQUE II. — Résultats bruts, exposés dans l'ordre chronologique, des réinoculations intrapéritonéales de 144 rats précédemment primo-immunés.

III

Comparaison des accès de réinoculation des 144 rats, et :

A — de leurs accès de primo-inoculation,

B — des accès des témoins inoculés au moment de la réinoculation.

A. — Si on procède à la première de ces comparaisons, on voit que la formule parasitaire des accès de réinoculation présente une forte déviation à droite par rapport à la formule des accès de primo-inoculation des mêmes rats. (Celle-ci offre les mêmes caractères que la formule parasitaire des accès des 414 rats neufs primo-inoculés rapportés au paragraphe précédent). C'est ce qu'exposent ci-contre le Tableau et le Graphique III.

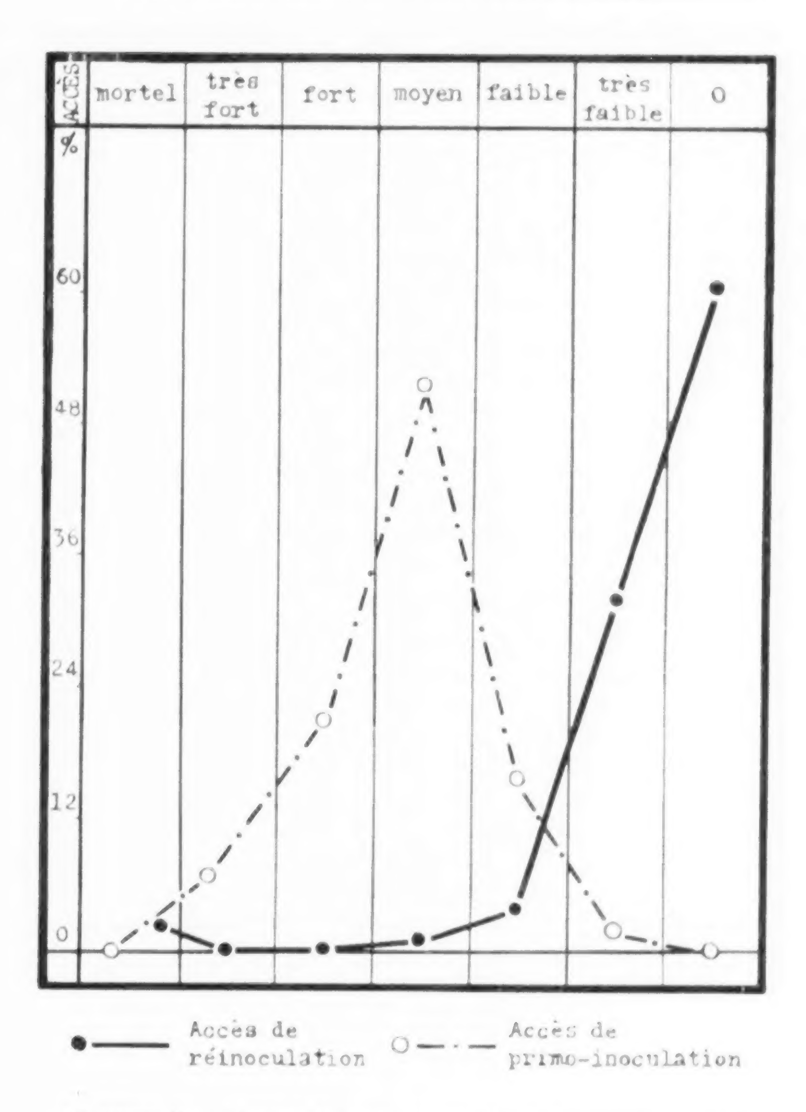
Intensité des accès de primo-inoculation de 144 rats comparée à l'intensité des accès qu'ils ont présentés après leur réinoculation.

	Accès : mortel	très fort	fort	moyen	faible	très faible	0
Primo-inoculation	0	10	31	75	24	4	0
	0 %	**7** %	**21.5** %	**52** %	**16.6** %	**2,7** %	**0** %
Réinoculation	4	0	0	1	5	46	88
	2,7 %	**0** %	**0** %	**0,7** %	**3,5** %	**32** %	**61** %

Ce Tableau enregistre les accès, rangés par catégories d'intensité décroissante, que les 144 rats ont présentés après leur primo-inoculation, et, en regard, au-dessous, les accès, classés de même, qui ont suivi la réinoculation, avec une catégorie supplémentaire pour les cas d'absence d'accès. Les catégories sont placées sous les rubriques suivantes : accès mortels, très forts, forts, moyens, faibles, très faibles, nuls.

Le Graphique III figure, dans le même ordre, les mêmes résultats, sous forme de courbes : la courbe en traits discontinus est celle des accès de primo-inoculation, la courbe en traits continus est celle des accès de réinoculation.

L'étude détaillée de ce Tableau et du Graphique III nous montre que, sur les 144 rats soumis à une *réinoculation*, 39 % ont présenté un accès aigu : 2,7 % un accès mortel, 0,7 % un accès moyen, 3,5 % un accès faible, 32 % un accès très faible, tandis que 61 % n'ont pas



GRAPHIQUE III. — Courbes des accès, classés d'après leur intensité, qu'ont présentés les 144 rats, d'une part lors de leur primo-inoculation, d'autre part lors de leur réinoculation.

présenté d'accès visible à l'examen microscopique du sang périphérique. Or, les expériences que nous avons relatées dans notre IIe Mémoire (*op. cit.*) ont prouvé que si l'on ne se contentait pas de l'examen microscopique du sang de la queue, mais si l'on procédait à l'« épreuve d'infection », en sacrifiant des rats en bonne santé apparente qui avaient reçu des plasmodies des mois auparavant, on en trouvait, par la méthode des inoculations expérimentales, un tiers environ qui hébergeaient des parasites à l'état de vie latente dans leur organisme. On peut donc supposer que parmi les 61 rats pour 100 réinoculés qui n'ont pas présenté d'accès visible, un tiers, c'est-à-dire une vingtaine, étaient porteurs de germes latents. Si l'on ajoute ces 20 infections latentes aux 39 infections aiguës indiquées plus haut, il y aurait au moins 59 rats sur 100 soumis à la réinoculation qui seraient porteurs de germes depuis leur primo-inoculation, que ces germes fussent visibles ou latents.

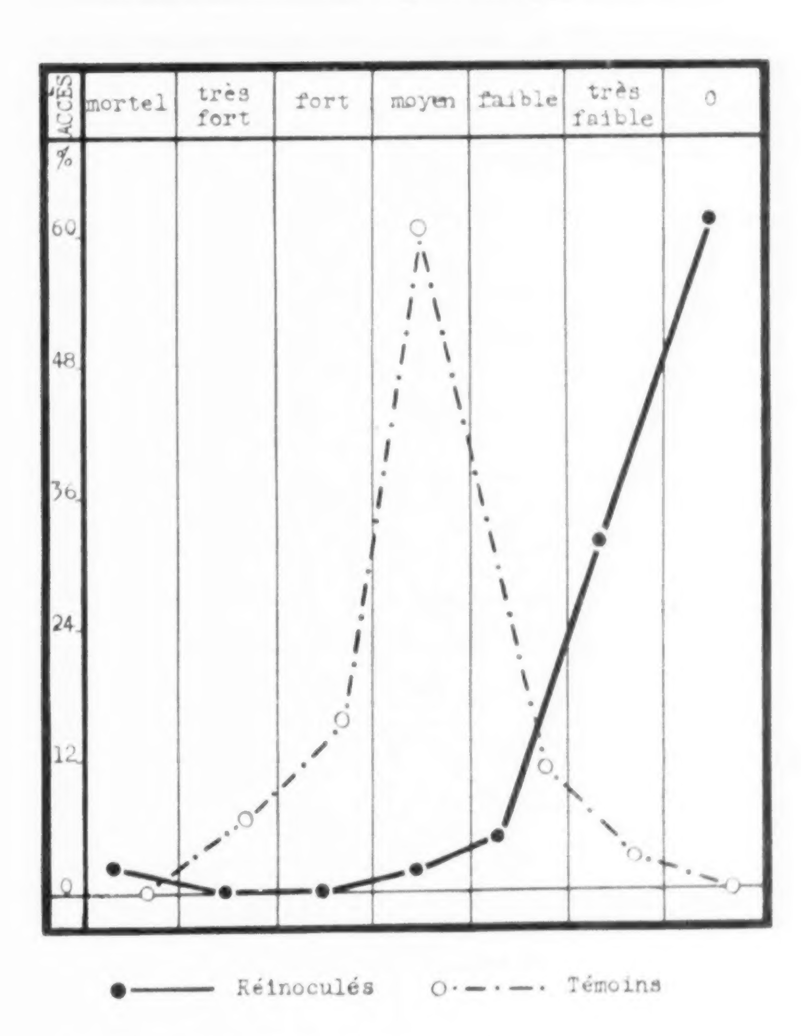
oOo

B. — Après avoir comparé les accès de réinoculation des 144 rats à leurs propres accès de primo-inoculation, nous les comparerons aux accès de primo-inoculation de 67 rats neufs, inoculés à titre de témoins au moment même des réinoculations.

Le Tableau ci-après et le Graphique IV ci-contre donnent la formule parasitaire des accès de réinoculation des 144 rats comparée à celle des accès de primo-inoculation de leurs 67 témoins, rats neufs.

Accès %	mortel	très fort	fort	moyen	faible	très faible	0
Sur 67 témoins primo-inoculés	0 **0 %**	5 **7.5 %**	11 **16.5 %**	41 **61.1 %**	8 **11,9 %**	2 **3 %**	0 **0 %**
Sur 144 réinoculés	4 **2,7 %**	0 **0 %**	0 **0 %**	1 **0,7 %**	8 **8,5 %**	43 **32 %**	88 **61,1 %**

Ce Tableau présente une grande ressemblance avec le Graphique III et le Tableau qui lui est joint, où les primo-inoculés sont les 144 rats eux-mêmes quand ils étaient neufs, tandis qu'ici les primo-inoculés sont 67 autres rats, neufs, inoculés au moment des réinoculations, pour servir de témoins.



GRAPHIQUE IV. — Courbes des accès, classés d'après leur intensité, qu'ont présentés d'une part les 114 rats quand ils ont été réinoculés, et, d'autre part, 67 rats neufs inoculés en même temps comme témoins.

Les courbes parasitaires de ces deux groupes de primo-inoculés sont fort semblables aussi à celle que nous avons établie dans notre IIIe Mémoire sur la Résistance innée d'après l'observation de 414 autres rats blancs adultes inoculés pour la première fois dans le péritoine, et que nous avons reproduite au début du présent Mémoire, sous la forme du Graphique I.

IV

On peut caractériser **différents types d'accès parasitaires** de réinoculation présentés par les rats blancs si, entrant dans le détail des observations individuelles, l'on compare entre elles, d'après l'intensité des accès aigus, les réactions des 144 rats à la primo-inoculation et à la réinoculation.

Les éléments de cette confrontation sont réunis dans le Graphique V.

Ce Graphique V figure, pour chaque rat, dans une même colonne, l'intensité de l'accès de primo-inoculation et celle de l'accès de réinoculation, par deux points marqués en regard d'une échelle de valeurs. La direction du trait qui unit ces deux points indique du premier coup d'œil si l'intensité de l'accès de réinoculation a été moindre, ou égale, ou supérieure à celle de l'accès de primo-inoculation, — suivant que le trait descend, est horizontal, ou monte. Dans ce Graphique, les rats sont rangés d'après l'espace de temps, en trimestres, qui sépare la réinoculation de la primo-inoculation. On peut distinguer trois catégories de cas :

A. — La résistance opposée à la primo-inoculation est devenue plus forte contre la réinoculation.

B. — Elle est restée la même.

C. — Elle a diminué au point de disparaître.

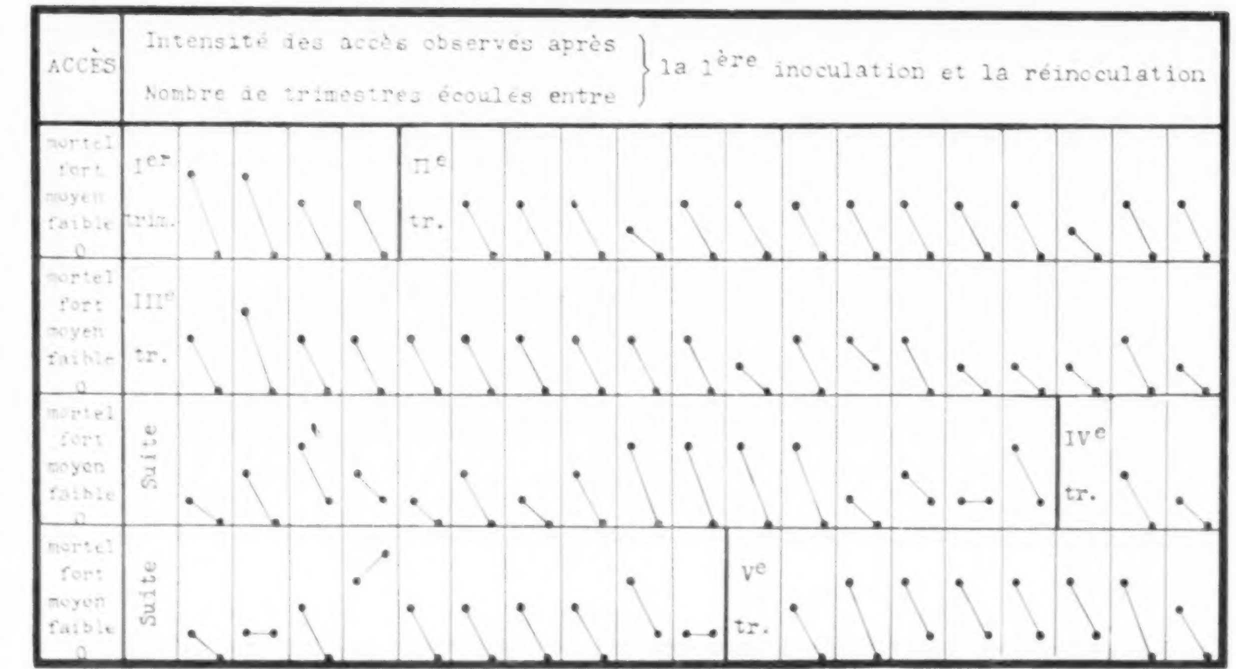
A. — Chacun des rats soumis à la réinoculation avait, par définition, surmonté une première attaque des plasmodies. Chez ceux d'entre eux qui ont encore mieux résisté à la réinoculation qu'à la primo-infection, la **résistance acquise** s'est manifestée de deux façons :

a) La réinoculation a été impuissante à provoquer un accès aigu. La résistance a été, en apparence, *absolue*. Ce fut le cas de 88 rats sur 144 (61 %).

b) La réinoculation a bien été suivie d'un accès aigu, mais il a été moins intense que l'accès aigu dû à la primo-inoculation du même rat. La résistance a été *relative*. Ce fut le cas de 43 rats sur 144 (30 %).

La résistance acquise peut donc être soit absolue (61 %), soit relative (30 %). Elle s'est manifestée au total chez 91 % des cas.

GRAPHIQUE V (1)



GRAPHIQUE V, permettant de voir d'un coup d'œil si l'intensité de l'accès de réinoculation est inférieure, égale ou supérieure à celle de l'accès de primo-inoculation. Voir la suite p. 14.

GRAPHIQUE V (2)

ACCÈS — Intensité des accès observés après / Nombre de trimestres écoulés entre } la 1ère inoculation et la réinoculation

mortel
fort
moyen
faible
0

Suite — Ve trim. — VIe tr.

mortel
fort
moyen
faible
0

Suite — VIIe tr. — VIIIe tr.

mortel
fort
moyen
faible
0

Suite

mortel
fort
moyen
faible
0

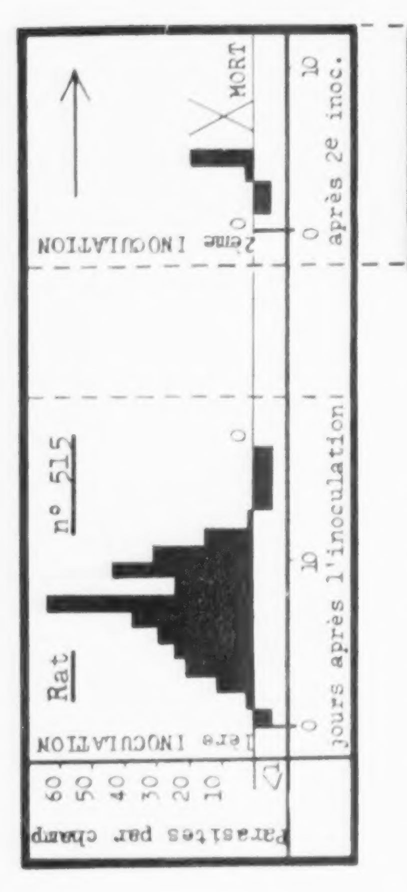
Suite — IXe tr.

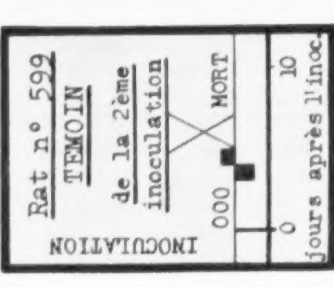
B. — Chez le même rat, l'accès de primo-inoculation et celui de réinoculation ont été de même intensité. C'est ce que montre le Tableau ci-après. Ce fut le cas de 9 rats sur 144 (6,2 %).

On peut remarquer que chez les 9 rats dont les accès de première et de seconde inoculations ont été de même intensité, cette intensité était faible, et inférieure en général à la force des accès présentés par les rats neufs inoculés, en guise de témoins, au moment de la réinoculation, avec le même nombre de plasmodies.

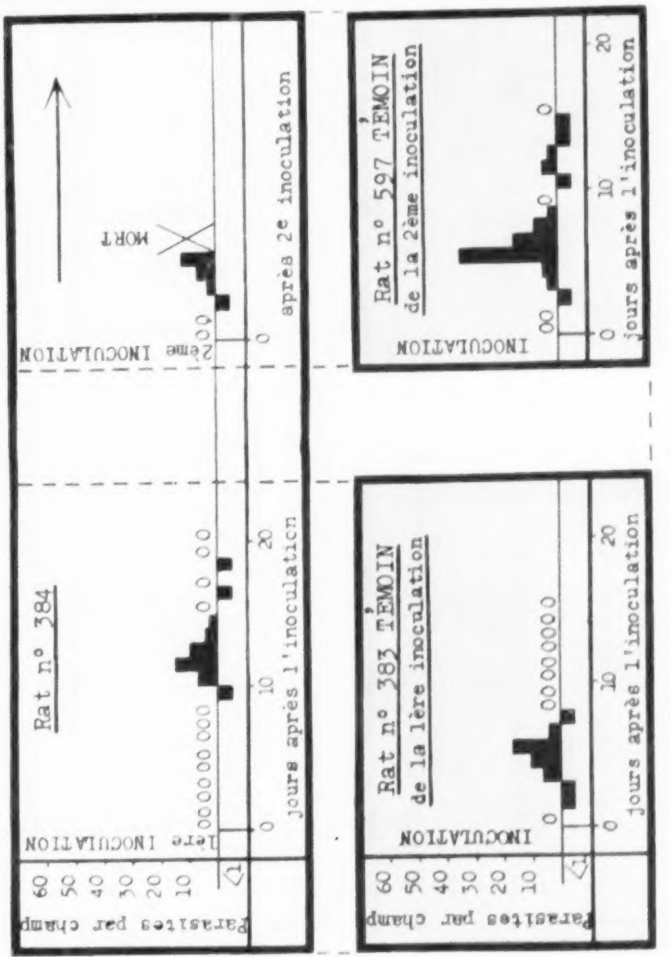
Rat	Laps de temps entre primo- et réinoculation	Intensité des accès			
		du rat réinoculé		du rat neuf témoin de la réinoculation	
n°		Accès de primo-inoculation	Accès de réinoculation	N°	Accès
552	9 mois	faible	faible	618	moyen
537	10 mois	faible	faible	602	moyen
523	12 mois	faible	faible	611	faible
465	17 mois	faible	faible	614	moyen
1	18 mois	faible	faible	127	moyen
121	21 mois	faible	faible	436	moyen
371	23 mois	faible	faible	595	faible
287	24 mois	faible	faible	568	moyen
56	24 mois	moyen	moyen	598	moyen

C. — Enfin on constate un phénomène d'apparence paradoxale, assez rare, mais très net : des rats, à qui leur résistance a fait surmonter le premier assaut des plasmodies, se montrent entièrement dépourvus de moyens de défense contre une seconde inoculation effectuée de nombreux mois plus tard, comme si, au lieu d'acquérir une résistance active, ils s'étaient « sensibilisés ». Alors qu'ils avaient bien supporté leur accès de primo-inoculation, ils ont présenté, lors de la réinoculation, un accès aigu rapidement intense et mortel en quelques jours. Sur 144 rats, nous avons observé 4 cas d'accès mortel de réinoculation (2,7 %). L'un s'est produit dans le 11e mois après la primo-inoculation, un autre dans le 23e mois et deux dans le 24e mois. En raison de l'intérêt de ce phénomène mystérieux, nous reproduisons dans le Graphique VI les courbes de ces 4 rats et de leurs témoins, rats neufs inoculés avec les mêmes doses de plasmodies, au moment de la réinoculation.

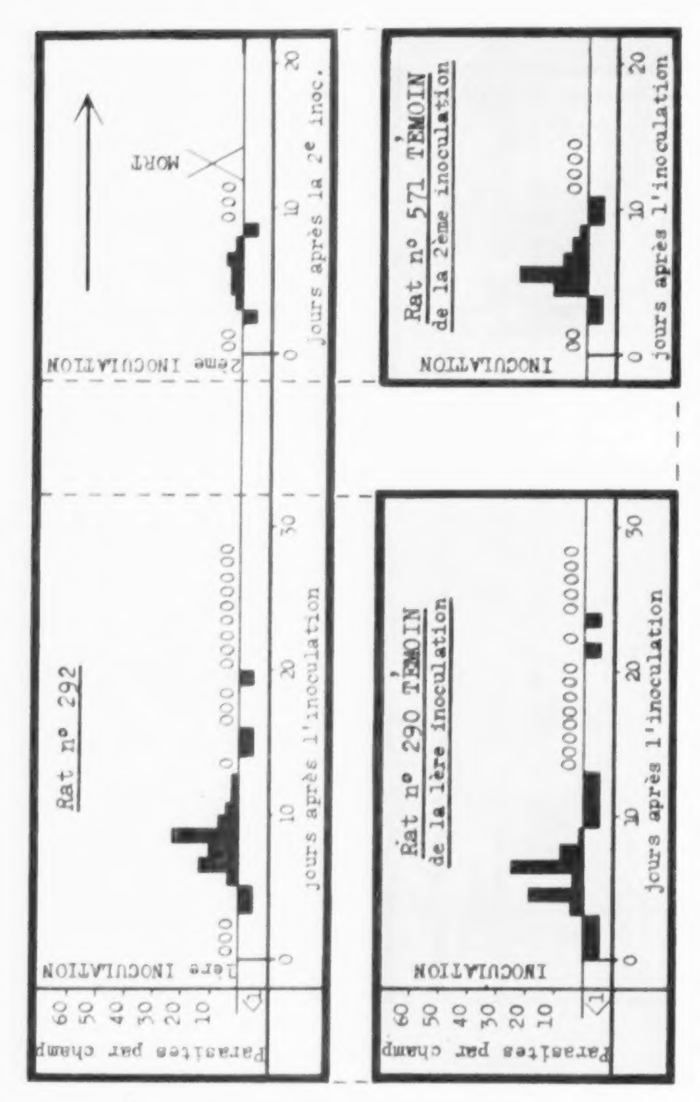




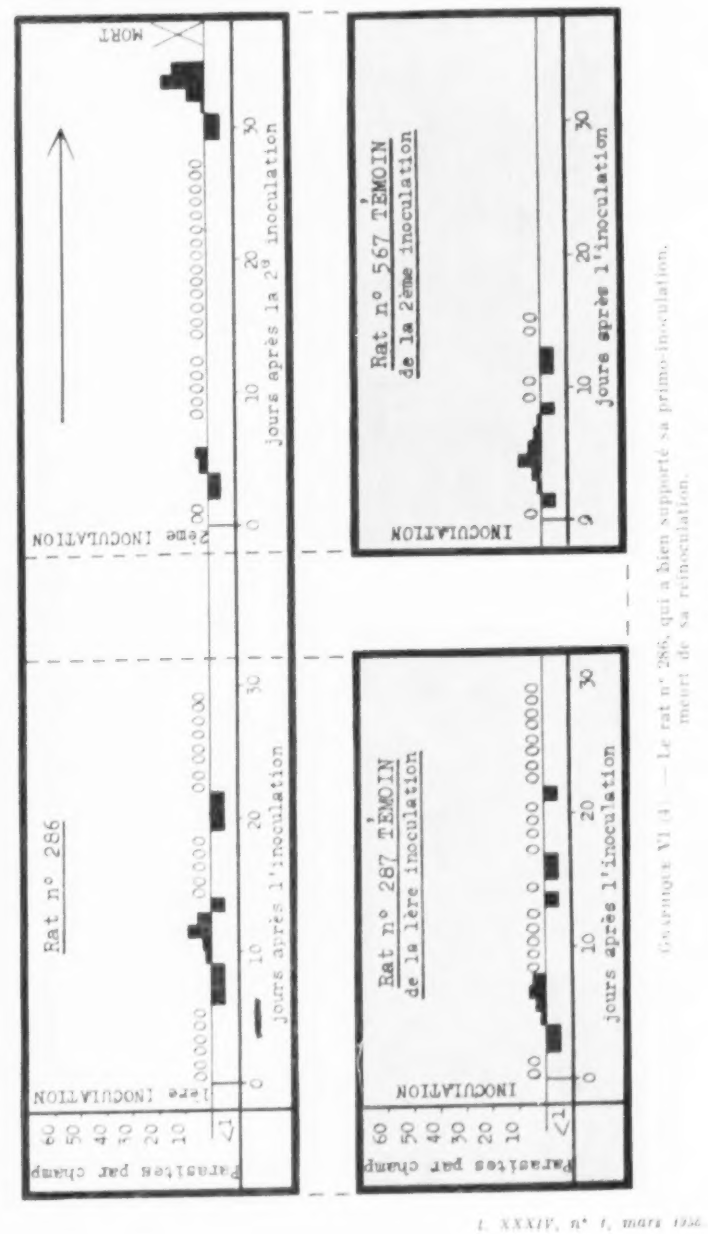
GRAPHIQUE VI (1). — Le rat n° 515, qui a bien supporté sa primo-inoculation, meurt de sa réinoculation.



GRAPHIQUE VI (2). — Le rat n° 384, qui a bien supporté sa primo-inoculation, meurt de sa réinoculation.



GRAPHIQUE VI (3). — Le rat n° 292, qui a bien supporté sa primo-inoculation, meurt de sa réinoculation.



GRAPHIQUE VI (4). — Le rat n° 286, qui a bien supporté sa primo-inoculation, meurt de sa réinoculation.

Rat n°	Laps de temps entre primo- et réinoculation	Intensité des accès			
		du rat réinoculé		du rat neuf témoin de la réinoculation	
		Accès de primo-inoculation	Accès de réinoculation	N°	Accès
515	11 mois	fort	mortel	599	mortel
384	23 mois	moyen	mortel	597	fort
286	24 mois	faible	mortel	567	moyen
292	24 mois	moyen	mortel	571	moyen

Comme dans les expériences de Ch. Richet et P. Portier qui leur ont fait découvrir l'anaphylaxie, le laps de temps qui a séparé la première inoculation de la réinoculation déchaînant un accès mortel a été de longue durée : 11 mois, 23 mois, 2 fois 24 mois (longévité du rat : un peu plus de 24 mois).

On remarquera que l'accès de primo-inoculation des rats qui sont morts de l'accès de réinoculation a été, 3 fois sur 4, assez bénin et que les témoins des réinoculations mortelles n'ont eu, sauf 1, qui est mort, deux fois que des accès moyens, une fois un accès fort. Il n'y a pas de rapport direct entre le degré d'intensité de l'accès de primo-inoculation, et la gravité de l'accès de réinoculation.

Non seulement les rats qui ont succombé à la réinoculation n'avaient pas acquis une résistance active à la suite de leur première infection, mais ils avaient perdu la résistance innée dont ils avaient antérieurement fait preuve.

On peut rapprocher de ces défaillances des moyens de défense organique des faits analogues que nous avons rapportés dans notre IIIe Mémoire sur la résistance innée : une vingtaine de rats neufs chez qui des inoculations de *P. berghei* étaient restées infructueuses sont réinoculés. Quelques-uns résistent encore à plusieurs réinoculations successives, mais, chez tous, sauf un, la défense *innée* finit par céder ; chez 11 sur 20 à la 2e réinoculation, chez 5 sur 8 à la 3e réinoculation, chez 2 sur 3 à la 4e réinoculation. D'autre part, l'épreuve d'infection a montré que chez le vingtième rat, la résistance était due à l'existence d'une infection latente d'emblée, qui l'avait prémuni. Ainsi la digestion, par l'organisme, de dizaines de millions de plasmodies, réinoculées 2 fois, 3 fois, 4 fois, à un mois de distance, n'avait pas conféré aux 18 rats de résistance « *acquise* » ; et l'attaque plusieurs fois renouvelée a fini par triompher de la résistance *innée*.

Comment expliquer ce phénomène de déficience de l'état réfractaire chez certains sujets ? Peut-être faudrait-il en chercher la cause dans des troubles accidentels (un blocage ?) du système réticulo-endothélial, qui joue un si grand rôle dans les infections à plasmodies, — ou bien dans l'action de maladies intercurrentes indécelables ? De même que nous avons constaté, dans notre III° Mémoire, des idiosyncrasies congénitales, nous sommes réduits à signaler ces cas fort rares, d'idiosyncrasie « acquise ». On ne peut pas incriminer, comme causes de ces défaillances, l'âge, l'alimentation, la température corporelle, l'éclairage, la température de l'air, car tous les rats en expérience sont adultes, de même souche, vivent dans le même local grillagé, mais isolés dans des cages grillagées séparées, et reçoivent la même nourriture. Tout se passe en apparence comme si, dans ces cas, l'organisme avait été « sensibilisé » à l'égard des plasmodies, au lieu d'être immunisé contre elles, par la primo-inoculation.

V

La durée de l'espace de temps qui sépare la primo-inoculation et la réinoculation a-t-elle une influence sur le résultat de celle-ci ?

Pour répondre à cette question, on a porté sur le Graphique VII les résultats des 144 réinoculations pratiquées dans des délais variant de 1 mois à 27 mois après les primo-inoculations correspondantes. Ces réinoculations sont groupées par trimestres d'ancienneté d'infection du rat.

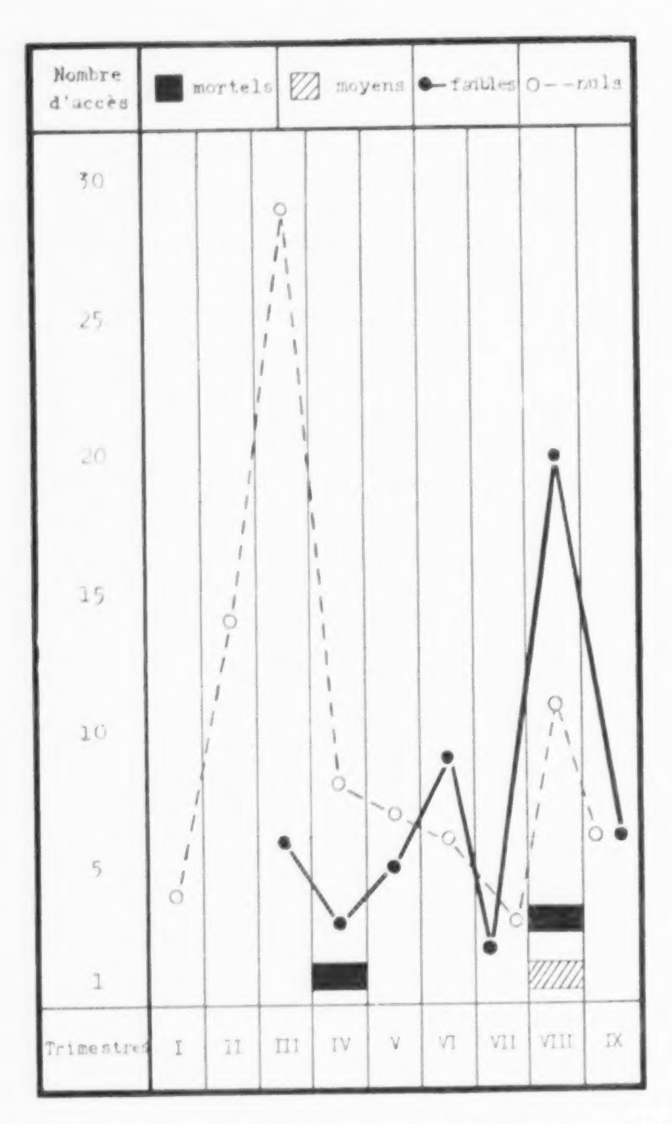
Dans la colonne affectée à chacun des neuf trimestres sont marqués : le nombre des résultats positifs (présence d'accès), — et le nombre de résultats négatifs (absence d'accès).

Les accès sont différenciés suivant leur gravité : accès « mortels » (au nombre de 4), — on n'a pas observé d'accès « forts », — on a compté un seul accès « moyen », — il y a 51 accès « faibles ».

Dans ce Graphique VII, la courbe en traits discontinus est celle des cas sans accès ; — la courbe en traits continus est celle des accès faibles ; — les rectangles en noir indiquent les cas mortels ; — et le rectangle en grisaillé, l'unique accès moyen.

Pendant les cinq premiers trimestres qui suivent la réinoculation, les résultats négatifs, c'est-à-dire les cas d'absence d'accès aigu, sont nombreux, tandis que les résultats positifs manquent totalement pendant les deux premiers trimestres, et sont ensuite rares. Puis, à partir du 6° trimestre, c'est l'inverse. A noter que les accès aigus qui apparaissent dès lors sont tous, sauf rares exceptions, des accès faibles, très faibles, ou extrêmement faibles, du type que nous avons appelé « accès de prémuni » (*). Tout se passe comme si la résis-

(*) *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **15**, 2, juin 1937, 139-141. — *Etudes sur les piroplasmoses bovines*, 1945, 411-412, Institut Pasteur d'Algérie, édit., Alger. — *Notice sur l'Institut Pasteur d'Algérie*, **2**, décembre 1949, 411, Institut Pasteur d'Algérie, édit., Alger.



GRAPHIQUE VII. — Résultats, rangés d'après l'intensité des accès et dans l'ordre chronologique, des 144 réinoculations pratiquées dans des délais variant de 1 mois à 26 mois après les primo-inoculations correspondantes.

tance des sujets diminue à mesure qu'augmente le temps qui s'écoule depuis la réinoculation. Les forces de défense ne peuvent plus juguler complètement l'attaque des plasmodies ; l'accès se produit ; mais la « résistance résiduelle » est encore assez forte pour empêcher que l'accès devienne intense.

Chez les 144 sujets en expérience, on note l'absence complète d'accès de réinoculation extrêmement « fort », ou « très fort », ou « fort ». On a observé seulement un accès « moyen » (au 8ᵉ trimestre). Ce fait contraste avec l'aspect habituel des courbes parasitaires des accès de primo-inoculation de *P. berghei* chez le rat, où les accès d'intensité moyenne sont de beaucoup les plus nombreux (voir Graphiques III et IV).

En revanche, le fait paradoxal d'un accès aigu mortel a été observé 4 fois, comme nous l'avons exposé plus haut. La réinoculation, qui a joué le rôle de l'intervention déchaînante, avait été effectuée, dans ces 4 cas, longtemps après la primo-inoculation : 1 fois 4 trimestres, 3 fois 8 trimestres.

En résumé, comme le montre le Graphique VII, la proportion des résultats positifs des réinoculations croît, donc la résistance conférée par une première atteinte s'atténue, à mesure que s'éloigne l'époque de la primo-inoculation.

VI

De la nature de la résistance au paludisme à *P. berghei* acquise par des rats blancs : immunité stérilisante ou prémunition ?

A. — L'histoire des 144 rats blancs qui, après avoir surmonté une première inoculation, en ont subi une seconde, suggère les remarques suivantes :

— a) Notre IIIᵉ Mémoire, sur la résistance innée, concluait ainsi : le fait d'avoir contracté, une première fois, une infection aiguë, et de n'y avoir pas succombé, montre que le rat blanc adulte est sensible à *P. berghei* mais qu'il lui oppose une *résistance innée*. Celle-ci dans 7 % environ des cas, est absolue, stérilisante, — dans la grande majorité des cas (85 %), elle est simplement *relative*, — mais, dans 7 % environ des cas, elle est *nulle*.

— b) Un fait ressort des Chapitres précédents : les rats blancs qui ont surmonté une première atteinte de l'infection par *P. berghei*, font preuve, d'une façon générale (dans 91 % des cas) d'une résistance accrue contre une réinfection.

— c) A cet égard, une observation s'impose : celle de la grande ressemblance qu'offrent les phénomènes de résistance acquise et ceux de résistance innée des rats blancs contre le paludisme à *P. berghei*. Même diversité dans les réactions des différents individus. Dans l'une et l'autre conjonctures, on voit des cas où la défense fait complètement défaut et où la mort survient au cours de l'accès aigu, —

des cas où une « résistance relative » se manifeste par des accès peu graves ou bénins, — enfin des cas où un état réfractaire puissant a pour effet l'absence totale d'accès.

B. — Lorsque la défense organique d'un rat contre une réinoculation est plus forte que celle dont il a fait preuve contre sa primo-inoculation, quelle est la nature de ce surcroît de forces de défense ? Est-ce une immunité vraie stérilisante, ou bien une prémunition liée à une infection latente ? (*)

La différenciation des cas d'immunité stérilisante et des cas de prémunition est en principe très simple, elle dépend de la constatation de la présence ou de l'absence d'une infection latente. La difficulté vient de l'insuffisance, dans la pratique, des moyens de dépistage de toutes les infections latentes.

On dit d'ordinaire qu'une inoculation de plasmodies n'a pas été infectante lorsqu'aucun accès parasitaire n'est apparu, que l'examen microscopique du sang périphérique n'y a pas décelé la présence de plasmodies. L'expérience nous a montré que chez des rats qui n'ont pas présenté d'accès parasitaires aigus, une infection discrète peut s'établir silencieusement, sans « émerger » dans le sang périphérique. La preuve en est que nous avons trouvé chez des rats, dans leurs viscères, des « plasmodies latentes », très longtemps, jusqu'à 19 mois, après leur inoculation. L'examen microscopique du sang périphérique n'avait jamais trahi leur présence dans l'organisme. C'est l'épreuve d'infection par l'inoculation expérimentale qui les a dénoncées. Cette difficulté du dépistage provient, avons-nous vu (III[e] Mémoire, *op. cit.*), de ce que les plasmodies latentes habitent surtout, non pas le sang circulant, mais les organes internes, où elles sont éparpillées et, par suite, rarissimes, et où elles restent d'ailleurs longtemps non seulement vivantes, mais extrêmement virulentes.

Il résulte de cette fréquence de l'infection latente, qu'elle soit métacritique, c'est-à-dire qu'elle ait succédé à un accès de première invasion, ou bien qu'elle soit latente d'emblée, dès la contamination, que les cas de résistance acquise qui se manifestent par l'absence d'accès après une réinoculation, peuvent relever soit d'une immunité vraie, stérilisante, soit d'une prémunition, liée à la présence méconnue de parasites au sein de l'organisme. Rappelons que la définition de ces deux termes peut être précisée ainsi qu'il suit :

L'immunité vraie stérilisante est un état de résistance absolue, acquise par un sujet qui, après la fin de l'accès aigu, est déparasité. Elle survit à la disparition des parasites.

La prémunition est un état de résistance acquise par un sujet qui, après l'accès parasitaire aigu, reste porteur de germes latents.

(*) Nous avons signalé dans notre III[e] Mémoire, sur la résistance innée, que 7 rats sur 100 inoculés pour la première fois opposaient un état réfractaire inné stérilisant.

En résumé, pour déterminer la nature de la résistance acquise dont fait preuve un sujet qui a survécu à une première atteinte, — immunité vraie stérilisante, ou prémunition —, il s'agit de reconnaître si l'état de résistance s'accompagne, ou non, de la présence dans l'organisme de plasmodies latentes.

oOo

La technique du décèlement des infections latentes a été exposée dans notre IIe et notre IIIe Mémoire (*op. cit.*).

Nous avons constaté que chez des rats ayant terminé leur accès aigu depuis longtemps, la technique d'ordre morphologique (l'examen microscopique du sang ou des organes internes) ne révélait la présence de *P. berghei* que dans le dixième des cas, tandis que la technique d'ordre expérimental (l'inoculation à des animaux neufs) dénonçait cette présence dans un tiers des cas.

Nous avons donc conclu, d'après nos expériences, qu'il ne faut pas se fier au seul examen microscopique et que l'inoculation expérimentale à des animaux neufs (isodiagnostic, épreuve d'infection), qui nécessite le sacrifice par saignée blanche du sujet en observation, donne des renseignements plus proches de la réalité. Et pourtant cette technique de l'inoculation expérimentale à des animaux neufs est fort imparfaite. Nous avons vu le liquide de broyage d'un même viscère, inoculé à une vingtaine d'animaux d'épreuve, en infecter quelques-uns et ne pas infecter les autres. Cette inégalité des résultats des coups de sonde vient de la paucité et de la dispersion des plasmodies latentes dans les viscères, où elles se localisent de préférence. Une portion d'un même viscère peut renfermer des plasmodies latentes, et d'autres portions en être dépourvues. Il faut penser aussi que des plasmodies peuvent exister dans les tissus non prélevés pour l'inoculation. Il serait nécessaire de retirer le sang entier et tous les viscères d'un sujet en observation, pour les inoculer à des animaux neufs. Même dans ce cas, il est permis de soupçonner que quelques parasites intraglobulaires peuvent rester dans des capillaires des organes internes du donneur.

Le perfectionnement des techniques de recherche abaissera progressivement le seuil au-dessous duquel l'infection latente restera occulte.

En bref, en matière de décèlement d'une infection latente, un résultat positif des épreuves d'infection impose la conviction, un résultat négatif laisse planer un doute. Un résultat négatif ne permet pas d'affirmer l'absence certaine de plasmodies cachées. Dans l'interprétation d'un résultat négatif, il est prudent et d'ailleurs classique de faire des réserves.

oOo

C. — *L'état de prémunition* contre *P. berghei* qu'un rat peut acquérir est susceptible de revêtir *trois modalités* :

a) la *prémunition métacritique* qui succède au stade d'accès aigu de première invasion, lorsque les parasites disparaissent du sang périphérique ;

b) la *prémunition latente d'emblée* qui s'est installée dès l'instant de la primo-inoculation, en l'absence de tout accès aigu (*) ;

c) la *prémunition résiduelle*, due à des microbes morts ou à leurs restes.

La notion et l'appellation de la prémunition résiduelle appartiennent à Louis PARROT (**). Il écrit : « En admettant qu'une courte période de résistance sans infection active prenne place entre la guérison microbiologique du sujet infecté et le retour de sa sensibilité aux réinoculations homologues, on est fondé à penser qu'elle correspond simplement au temps nécessaire à l'organisme pour éliminer, par le jeu de la phagocytose, les déchets, cytoplasmiques, nucléaires et pigmentaires, d'un parasitisme récemment éteint. Et puisque l'état réfractaire dépend alors de la présence actuelle d'éléments antigéniques dans l'économie, il s'agit là encore de prémunition, — d'une prémunition résiduelle » (***).

VII

Récapitulation

On peut résumer ainsi qu'il suit la Première Partie de ce Mémoire.

Nous avons vu, dans notre IIIe Mémoire (*op. cit.*), que la résistance innée des rats blancs adultes contre *P. berghei* a revêtu les modalités les plus diverses. Environ 7 % des rats meurent pendant l'accès de primo-inoculation, comme les souris. Environ 7 % des rats résistent totalement, comme les cobayes. Les 85 % restants présentent les types les plus variés d'une résistance relative, depuis l'accès très fort mais non mortel, jusqu'à l'infection latente d'emblée. Au total, 92 rats sur 100 ont survécu à la primo-inoculation.

Des expériences sur la résistance acquise par ces rats qui ont surmonté une première atteinte ont été effectuées sur 144 rats. Ils ont été réinoculés en même temps que des rats neufs témoins. Les résultats ont montré la réalité d'une résistance acquise. Sur 100 rats qui

(*) Nous avons proposé l'expression d'*immunité relative* (= prémunition) *d'emblée* dès 1910, *C. R. Ac. Sc.*, **151**, 1er août 1910, 407.

(**) Louis PARROT. — Sur l'« immunité » dans les paludismes. *C. R. Ac. Sc.*, **240**, 13 juin 1955, 2 457-2 459. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 3, septembre 1955, 223-225.

(***) Louis PARROT fait remarquer que le vaccin contre le typhus exanthématique de Paul DURAND et Paul GIROUD, et celui de COX, qui sont composés tous deux de rickettsies tuées, confèrent une prémunition résiduelle efficace pendant au moins six mois.

avaient présenté un accès de primo-inoculation, 61 n'en ont pas montré après leur réinoculation. On a, d'autre part, observé, chez 39 rats sur 100, des accès de réinoculation, sur lesquels 30 % étaient moins intenses que les accès de primo-inoculation des mêmes sujets : on a donc compté, au total, 91 cas pour 100 de résistance acquise (61 cas sans accès + 30 cas avec accès moins graves que la première fois). Sur les 9 cas restants pour 100, on note que 6,2 % ont présenté des accès de réinoculation de même intensité que ceux de primo-inoculation des mêmes sujets. Enfin, dans 2,7 % des cas, a été observé le phénomène paradoxal d'un accès de réinoculation mortel chez des rats qui avaient bien supporté leur accès de primo-inoculation de longs mois auparavant : ils semblaient sensibilisés au lieu d'être immunisés.

La mise en évidence de cas d'infection latente métacritique, c'est-à-dire succédant au stade d'infection aiguë, — et de cas d'infection latente d'emblée, s'établissant sans accès aigu, — prouve que dans le paludisme à *P. berghei*, comme dans les autres paludismes, la prémunition liée à l'existence d'une infection latente joue un rôle dans la résistance conférée par une première atteinte.



SECONDE PARTIE

Du comportement de rongeurs qui ont été traités par la nivaquine au cours de leur primo-infection et qui, ensuite, ont été réinoculés.

Dans les conditions de nos expériences, l'inoculation de 10 à 20 millions de *P. berghei* à plus de 1.900 souris blanches (chiffre au 31 janvier 1956) leur a donné à toutes une infection aiguë mortelle. Pas de résistance innée efficace, pas de résistance acquise possible.

Il n'en est pas de même pour le rat blanc. Nous avons vu que sur 100 rats blancs, 90 au moins résistaient à l'infection aiguë donnée par la primo-inoculation. On pouvait donc rechercher si, chez ces rats survivants, s'était développé une *résistance acquise* les rendant réfractaires à une nouvelle inoculation. Comme nous l'avons exposé dans la première partie de ce Mémoire, la réponse des expériences a été positive : dans la presque totalité des cas, une primo-inoculation supportée confère une résistance à une réinoculation. Quand nous avons voulu déterminer la nature de cette résistance acquise, voir si elle relevait d'une immunité stérilisante, d'une prémunition ou tout simplement d'une résistance innée résiduelle, nous avons constaté qu'un certain nombre de rats réinoculés conservaient, après l'accès aigu de primo-inoculation, ou même sans avoir présenté d'accès aigu, une infection latente qui perdurait de longs mois, voire la vie entière de l'animal. La possibilité d'une infection latente indécelable frappait donc d'incertitude l'interprétation des résultats négatifs d'une réinoculation. Pour l'interprétation de résultats négatifs d'expériences effectuées sur la résistance acquise, il faudrait pouvoir être sûr que les rongeurs infectés par une première inoculation n'hébergent plus de parasites latents, au moment de la réinoculation.

Nous avons donc essayé de déparasiter par un traitement médicamenteux des souris et des rats infectés de *P. berghei*, avant de les soumettre à l'épreuve d'une réinoculation.

oOo

Notre choix s'est porté sur la nivaquine, dont J. SCHNEIDER a montré le premier la belle efficacité contre le paludisme à *P. berghei* (*).

Nous avons employé la Nivaquine B Specia, en solution dans l'eau distillée : 2 mg par cc.

Pour apprécier l'action d'un médicament, il est nécessaire de savoir s'il s'accumule dans l'organisme, et la rapidité de son élimination. Le Dr Jean SCHNEIDER a bien voulu nous faire connaître, dans une communication personnelle dont nous le remercions vivement, que, d'après ses nombreuses recherches sur l'homme et sur l'animal, la nivaquine est retenue longtemps dans les tissus, particulièrement dans le tissu hépatique, et ne s'élimine que lentement.

Nous avons mesuré, dans une expérience préliminaire, sur 9 rats adultes, la toxicité de la nivaquine pour les rats de notre élevage. Nous avons constaté que des doses de 4 mg 5 par 100 g de poids étaient toxiques, — mais que la dose de 2 mg 5 était bien supportée. Dix souris neuves, pesant de 20 à 28 g, traitées à la dose de 2 mg 5 par 100 g de poids par jour pendant 8 jours, ont perdu en moyenne chacune 2 g, puis ont vite repris leur poids.

C'est donc cette dose de 2 mg 5 par 100 g de poids que nous avons employée dans nos expériences sur le rat et sur la souris.

La nivaquine a produit le même effet, injectée sous la peau, ou bue dans de petits abreuvoirs individuels (tube coudé renversé).

oOo

Nos expériences ont porté sur des souris blanches adultes et sur des rats blancs adultes, suivant le plan ci-dessous :

I. Réinoculation de souris dont la primo-infection a été traitée par la nivaquine :

1. donnée préventivement dès avant la première inoculation ;
2. donnée pendant et après l'accès aigu de primo-inoculation.

II. Réinoculation de rats dont la primo-infection a été traitée par la nivaquine :

1. donnée pendant et après l'accès aigu de primo-inoculation ;
2. donnée au cours du stade métacritique de la primo-infection.

(*) J. SCHNEIDER, Ph. DECOURT et G. MONTÉZIN. — Sur l'utilisation d'un nouveau *Plasmodium (Pl. berghei)* pour l'étude et la recherche de médicaments antipaludiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, **42**, nos 9-10, sept.-oct. 1949, 449-452. Après cette première Note, sept autres parues dans le même périodique, en 1950, 1952, 1953, 1954, et dans l'*Indian Jl Malariology*, **8**, 4, déc. 1954.

Techniques. — Dans les expériences dont le compte rendu suit, toutes les inoculations ont été faites dans le péritoine : avec 10 à 20 millions de plasmodies aux souris adultes, 30 à 40 millions aux rats adultes. Le sang était prélevé à la queue, au moment de l'acmé de l'accès aigu de la souris donneuse. (Il est rappelé que plus de 1.900 souris blanches inoculées depuis 6 ans dans nos laboratoires ont été toutes infectées et sont mortes — qu'environ 90 pour 100 des rats infectés ont survécu à l'accès aigu de première invasion).

Dans nos Graphiques VIII, X et XII, l'échelle indiquant le nombre de plasmodies comptées par champ d'objectif à immersion, c'est-à-dire pour 500 hématies environ, est arrêtée au chiffre 45, pour éviter un trop grand développement du dessin.

Il y a lieu de tenir compte du fait que les formules parasitaires dont le résumé est porté sur nos Graphiques ne peuvent matériellement pas fournir une statistique complète, car il n'est pas possible de prélever du sang à la queue d'une souris pendant des semaines à la suite.

I

Réinoculation de souris blanches dont la primo-infection a été traitée par la nivaquine.

1. — *Nivaquine donnée préventivement à des souris, dès avant la première inoculation.*

Dix souris blanches adultes reçoivent sous la peau 2 mg 5 de nivaquine par 100 g de poids par jour pendant 8 jours. Elles pesaient de 20 à 28 g au début du traitement. Elles subissent toutes, au cours de ce traitement, une légère perte de poids : 2 g en moyenne pour chaque souris.

Le 7ᵉ jour de ce traitement préventif, elles sont toutes inoculées dans le péritoine avec plus de 13 millions de plasmodies, en même temps que trois souris neuves, qui serviront de témoins et qui ont toutes trois présenté un accès mortel.

Les 10 souris ont ainsi absorbé de la nivaquine pendant 6 jours avant l'inoculation, puis une 7ᵉ fois le jour même de l'inoculation, et une 8ᵉ fois le lendemain de l'inoculation. Elles ont donc pris la nivaquine pendant 6 jours à titre préventif et pendant 2 jours à titre curatif.

Huit d'entre elles ont été infectées après une longue incubation, dont la durée est très supérieure à celle observée chez les souris neuves inoculées. Il est à noter qu'au contraire la durée de leur accès aigu est inférieure à la moyenne.

Les deux autres souris n'ont pas été infectées.

Le Tableau suivant donne les détails de cette expérience.

Souris n°	Poids	Nivaquine administrée		Inoculation	Accès		
		Durée	Quantité totale		Incubation	Durée	Nombre maximum des parasites observés dans 1 champ
1	25 g	8 jours	4 mg 75	Le 7e jour du traitement	9 jours	9 jours	110
2	27 g	id.	4 mg 96		9 jours	6 jours	108
3	25 g	id.	4 mg 50		8 jours	7 jours	130
4	23 g	id.	5 mg 51		13 jours	4 jours	79
6	25 g	id.	3 mg 85		9 jours	7 jours	104
8	23 g	id.	4 mg 56		10 jours	5 jours	140
9	27 g	id.	5 mg 21		9 jours	6 jours	87
10	29 g	id.	5 mg 21		8 jours	6 jours	32
Moyennes	**25 g 25**		**4 mg 82**		**9 j. 3**	**6 j. 2**	**98,7**
5	28 g	id.	4 mg 77		0	0	0
7	20 g	id.	4 mg 81		0	0	0
Moyennes chez des souris neuves inoculées dans le péritoine (*).					**1 j. 4**	**8 j. 8**	**187**

Ce résultat ne répondait pas à notre désir, qui était d'obtenir des infections aigues franches qui fussent rapidement déparasitées ensuite par le médicament (**).

(*) Voir Ier Mémoire, p. 73.

(**) Dans nos expériences sur le paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum*, nous avons vu, avec Étienne SERGENT, que la quinine administrée avant l'inoculation n'exerçait aucune action sur l'évolution de l'infection. Injectée pendant l'incubation, dès le jour de l'inoculation, elle permettait d'obtenir un « virus-vaccin ». (*Bull. Soc. Path. exot.*, **14**, 9 févr. 1921, 72-77. — *Annales Inst. Pasteur*, **35**, févr. 1921, 125-141. — *Archives Inst. Pasteur Afrique du Nord*, **1**, 1, mars 1921, 1-32).

2. *Nivaquine donnée à des souris pendant et après l'accès de primo-inoculation.*

Dans ces expériences, 15 souris ont été inoculées dans le péritoine avec du sang prélevé à une souris de passage du virus, au 4e jour de son accès aigu. La dose inoculée contenait toujours de 10 à 20 millions de plasmodies.

La nivaquine était injectée sous la peau ou donnée *per buccam* à la dose de 2 mg 5 par jour par 100 g de poids. Le traitement par la nivaquine était commencé au moment de l'acmé de l'accès aigu de la souris, c'est-à-dire le 5e jour après l'inoculation, et continué tous les jours pendant 7 semaines, avec de rares et courtes interruptions.

L'accès aigu a toujours été « coupé » par la nivaquine, phénomène frappant, quand on a vu, sur plus de 1.900 souris, l'accès de première invasion se terminer toujours par la mort en moins de 15 jours. Le nombre des plasmodies vues dans le sang périphérique diminuait très rapidement, en quelques jours, et elles disparaissaient complètement au bout de 4 à 8 jours en général.

L'accès aigu de primo-inoculation, ainsi atténué d'une façon remarquable par la nivaquine, a continué cependant à évoluer ; sa durée a été à peu près celle de l'accès d'une souris non traitée, inoculée également dans le péritoine, et le nombre de parasites, malgré la nivaquine, était inférieur de peu à celui des souris non traitées. Mais la souris a toujours survécu.

	Durée de l'accès		Moyenne des nombres maximums de parasites
	Moyenne	Maxima	
15 souris traitées par la nivaquine survivent.	10 j.	20 j.	65 pour 500 hématies
1.426 souris non traitées (*) meurent.	8 j. 8	28 j.	76,6 pour 500 hématies

En somme la différence radicale est que toutes les souris non traitées meurent au cours de l'accès, et qu'aucune des 15 souris traitées n'est morte.

A. — Un premier lot comprenait 6 souris (B, M, N, A, X, S) dont l'histoire présente des caractères communs (Graphique VIII).

(*) 1er Mémoire, *op. cit.*, p. 73.

GRAPHIQUE VIII. — Atténuation par la nivaquine de l'accès aigu de souris inoculées avec *P. berghei*. — *Pas d'infection latente* métacritique. — Réinoculation mortelle.

La nivaquine leur a été administrée tous les jours, depuis le 5e jour après l'inoculation, pendant 7 semaines à 5 souris, pendant 5 semaines à la sixième.

L'examen microscopique du sang de la queue, pratiqué tous les jours pendant 2 mois ou 2 mois et demi, c'est-à-dire pendant les 50 jours de traitement et encore 3 semaines ensuite, chez toutes les souris, n'a jamais montré de parasites.

Une seconde inoculation, faite à quatre d'entre elles 3 mois, et aux deux autres souris 2 mois et demi après la première a été suivie, chez toutes, d'un accès mortel en 5 à 12 jours.

En résumé, la nivaquine, chez les six souris de ce lot, a coupé l'accès aigu et fait disparaître pendant une observation de près de 3 mois les plasmodies du sang périphérique. La résistance des six souris à une réinoculation ultérieure n'a pas différé de celle de souris neuves non traitées, c'est-à-dire a été nulle.

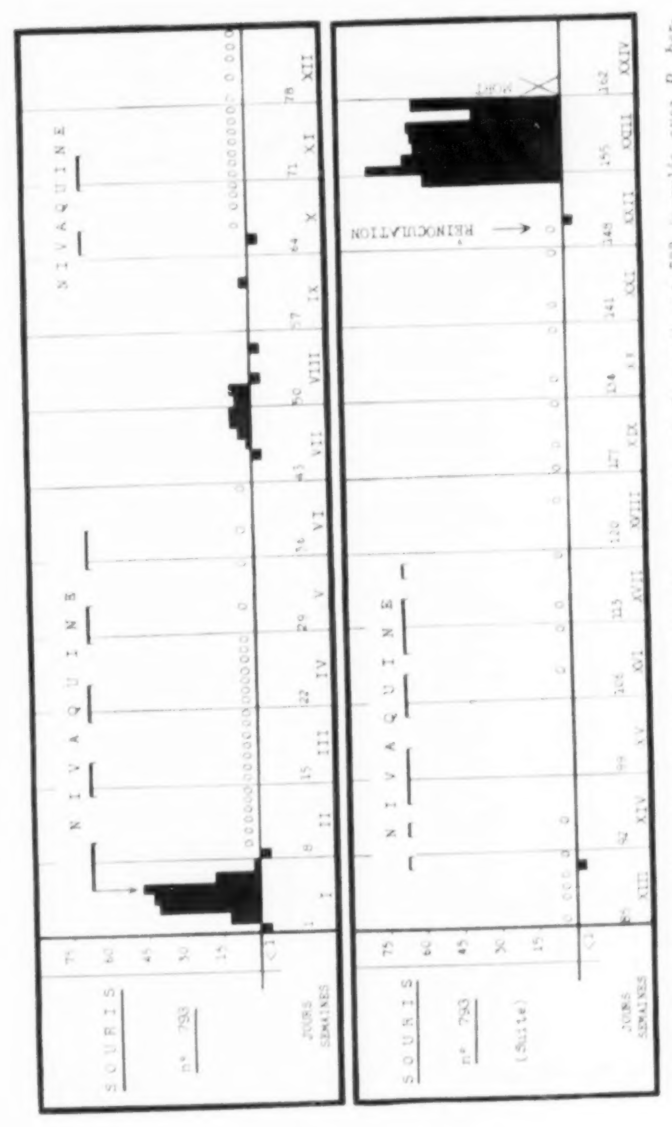
B. — Dans un deuxième lot, (Graphiques IX, X, XI, XII), comprenant 8 souris, on a constaté, à la différence de ce que l'on avait observé dans le premier lot, la réapparition de plasmodies à différentes époques après la terminaison de l'accès aigu. Ces rechutes parasitaires, plus ou moins importantes, se produisaient au cours du traitement médicamenteux : souris G, H, E (Graphique X), — souris R (Graphique XI), — souris Q, O, W (Graphique XII), ou bien après la fin du traitement : souris 793 (Graphique IX), — souris H (Graphique X), — souris Q et souris W (Graphique XII).

La courbe la plus intéressante est celle de la souris 793. Cette souris (Graphique IX) commence à recevoir de la nivaquine (2 mg 5 par 100 g de poids par jour) le 5e jour de son accès, alors que son sang contient 45 parasites par champ d'objectif à immersion. La souris est traitée 3 jours par semaine pendant 5 semaines. Elle a reçu, au total, 25 mg 5 en 29 injections sous-cutanées.

Pas de parasites dans le sang pendant ces 5 semaines.

Une semaine de repos, sans nivaquine. Un accès de rechute éclate le 45e jour après l'inoculation, 8 jours après la fin du traitement. Il dure 11 jours, maximum des parasites : 8 pour 500 hématies. Des parasites reparaissent 6 jours et 10 jours après la fin de l'accès de rechute.

Quelques jours de nivaquine font disparaître les plasmodies du sang périphérique, mais deux semaines après le moment où le traitement est suspendu, de rares parasites sont de nouveau observés, le 90e jour après l'inoculation. Quatre semaines de traitement les font disparaître pendant deux mois d'observation au cours desquels le sang est examiné deux fois par semaine. Après quoi une réinoculation (5 mois après la primo-inoculation) donne un accès violent, mortel en 12 jours. En résumé, chez cette souris n° 793, où la nivaquine a empêché l'accès aigu d'être mortel, il s'est établi une infection latente, révélée par l'apparition dans le sang périphérique de plasmodies pendant 11 jours de suite, du 45e jusqu'au 55e jour, le 61e jour, le 65e jour, le 90e jour après l'inoculation.



GRAPHIQUE IX. — Atténuation par la nivaquine de l'accès aigu de la souris n° 793 inoculée avec *P. berghei*. — Apparitions d'une *infection latente* métacritique, avec une rechute importante. — Réinoculation mortelle.

En somme, chez la souris 793, la nivaquine a coupé l'accès et réduit l'infection à l'état latent, mais elle ne l'a pas stérilisée. D'autre part, un mois après la cessation du traitement, non seulement la souris n'avait pas acquis une résistance plus forte que sa résistance innée, mais elle s'est montrée plus sensible à la réinoculation qu'elle ne l'avait été à la primo-inoculation.

Le Tableau suivant résume l'histoire des 8 souris dont l'infection aiguë, jugulée par la nivaquine, n'a cependant pas été stérilisée et s'est muée en infection latente, dénoncée par des accès parasitaires.

Espace de temps séparant les rechutes parasitaires de la date de l'inoculation et durée de chacune de ces rechutes.

Jours entre inoc. et rechute	Souris								
	793	G	H	E	R	Q	O	W	
	Graph. IX	Graph. X	Graph. X	Graph. X	Graph. XI	Graph. XII	Graph. XII	Graph. XII	
90	1 j. de durée								Après le traitement
85									
80									
75									
70			1 j.						
65	1 j.								
60	1 j.					7 j.			
55									
50	11 j.		1 j.						
45									
40									
35								1 j.	
30		1 j.		1 j.	1 j.				Pendant le traitement
25						1 j.	5 j.	3 j.	
20		1 j.	1 j.				2 j.		
15		1 j.						1 j.	
10									

GRAPHIQUE X. — Atténuation par la nivaquine de l'accès aigu de souris inoculées avec *P. berghei*. — *Existence d'une infection latente métacritique*. — Réinoculation mortelle.

L'apparition de rechutes parasitaires chez les souris dont l'accès avait été coupé par la nivaquine montrait que l'infection aiguë, vaincue, n'avait pas été exterminée, et avait été seulement réduite à l'état latent (voir les Graphiques IX, X, XI, XII).

C. — L'épreuve d'infection, qui permet de détecter souvent des infections latentes, a donc été appliquée à la souris R qui faisait partie du lot de souris dont l'accès aigu avait été coupé par la nivaquine administrée à son acmé (Graphique XI).

La souris R, inoculée dans le péritoine avec 16 millions environ de plasmodies, reçoit quotidiennement de la nivaquine en injections sous-cutanées, à la dose de 2 mg 5 par 100 g de poids, à partir du 4e jour de son accès aigu. Durée du traitement : 50 jours ; quantité totale de nivaquine absorbée : 19 mg 45.

Dès le premier jour du traitement, les parasites diminuent rapidement de nombre dans le sang périphérique. A partir du 11e jour, l'examen microscopique reste négatif.

Mais le 30e jour après l'inoculation, au cours du traitement commencé 26 jours auparavant, une faible rechute est constatée : 1 plasmodie pour 50.000 hématies pendant 1 jour.

Donc l'infection aiguë jugulée a fait place à une infection latente.

Cette infection latente, dont l'existence est révélée par cette faible rechute parasitaire constatée à l'examen microscopique du sang périphérique 5 semaines après l'inoculation, dure-t-elle encore 4 semaines plus tard ?

Pour le savoir, nous avons soumis la souris R à trois « épreuves d'infection ».

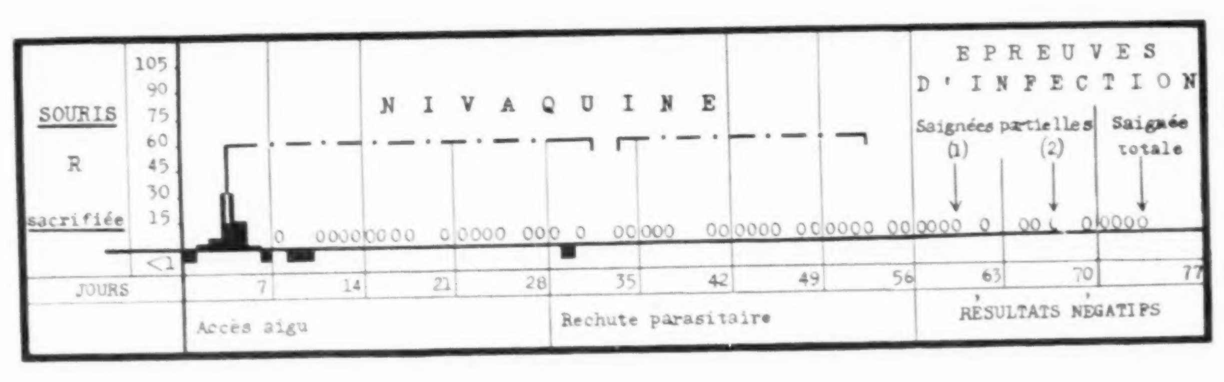
a) une première épreuve « partielle » la 9e semaine, — une seconde épreuve « partielle » la 10e semaine ;

b) une épreuve « totale » la 11e semaine.

a) Les épreuves « partielles » ont consisté à inoculer dans le péritoine, à des souris neuves, 1/20 de cc de sang prélevé à la queue de la souris R. Les saignées partielles furent faites :

Jours après l'inoculation	Jours après la fin du traitement	Nombre de souris inoculées	Résultat des inoculations
59	6	2	0
67	13	2	0

b) L'épreuve « totale » a consisté à sacrifier la souris R par saignée blanche, le 74e jour après l'inoculation, 21 jours après la fin du traitement, et à inoculer dans le péritoine à des souris neuves le



GRAPHIQUE XI. — La souris R, traitée par la nivaquine, qui coupe son accès aigu, présente cependant une rechute après un mois. Sacrifiée pour une « épreuve d'infection » un mois et demi plus tard, elle se montre déparasitée.

sang du cœur et des portions d'organes internes, en même temps que du sang périphérique.

— Avant la saignée totale, 2 souris ont reçu chacune 1/20 de cc de sang périphérique,

— Après la saignée totale, 2 souris ont reçu chacune 1/10 de cc de sang du cœur,

— Des portions de poumon, de foie, de rate, ayant été broyées dans 4 cc d'eau physiologique, 8 souris ont reçu chacune 0 cc 5 du liquide de broyage,

— 1 souris a reçu de la moelle osseuse.

Ces 13 souris sont toutes restées indemnes.

Nombre de souris	2	2	1	8
inoculées avec :	sang périphér.	sang du cœur	moelle osseuse	poumon foie rate
Résultat	0	0	0	0

Les souris qui avaient servi d'animaux d'épreuve et avaient reçu dans le péritoine, sans être infectées, du sang et du liquide de broyage de viscères prélevés à la souris R ont été soumises à l'« épreuve de résistance ». On pouvait, en effet, se demander si les résultats négatifs de leur inoculation n'étaient pas dus à une résistance innée absolue, ou à une infection latente d'emblée. Inoculées ultérieurement avec du sang contenant de 10 à 20 millions de plasmodies, elles ont toutes été infectées. Par conséquent, les réponses négatives qu'elles avaient données à l'« épreuve d'infection » de la souris R sont valables.

En résumé, la nivaquine, dont l'administration journalière à la souris R, commencée le 4e jour de son accès aigu (qui s'annonçait comme grave), et continuée pendant 50 jours, a coupé l'infection aiguë, l'a transformée en infection latente (faible rechute spontanée le 30e jour après l'inoculation). Mais la souris R saignée à blanc et soumise à l'épreuve suprême d'infection 74 jours après l'inoculation, 21 jours après la fin de la cure médicamenteuse, 44 jours après la rechute parasitaire constatée au microscope, n'a pas révélé la présence de plasmodies dans son organisme.

On hésite à conclure que dans ce cas la nivaquine a été stérilisante : les plasmodies n'ont pas été trouvées dans les viscères et le sang deux mois et demi après l'inoculation, mais elles avaient apparu dans le sang périphérique un mois auparavant. Et les autres observations figurées dans les Graphiques ci-joints décèlent des rechutes

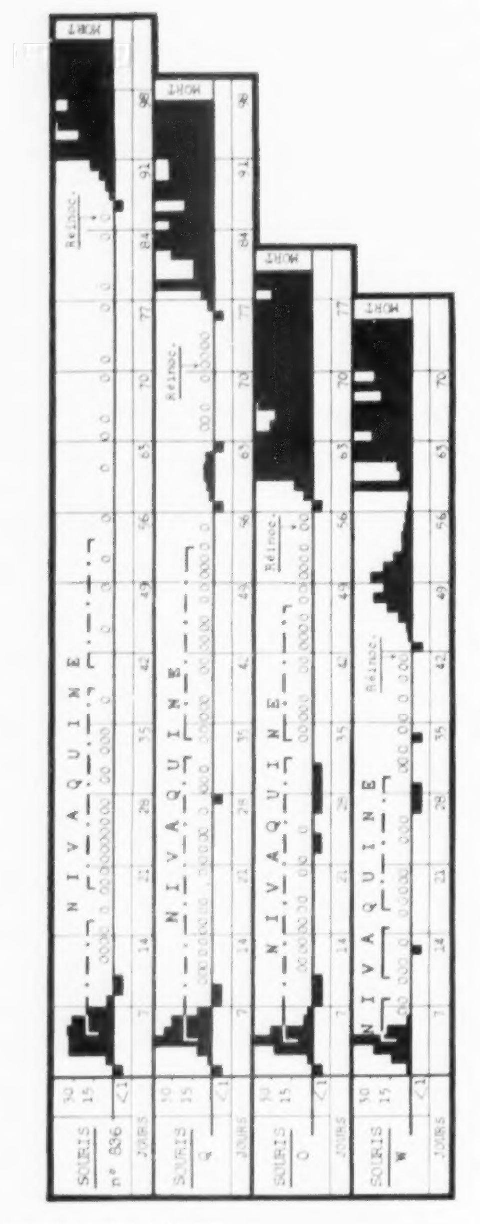
de longs mois après l'inoculation. Enfin, nos techniques actuelles de détection des plasmodies latentes, même appliquées avec rigueur, sont imparfaites, en raison de la paucité et de la dispersion des plasmodies dans les viscères. Un résultat négatif ne peut être enregistré qu'avec des réserves.

D. — Les expériences montrent toutes que la nivaquine opère une destruction massive des plasmodies inoculées au nombre de une ou deux dizaines de millions, ce qui permet aux défenses organiques des souris d'agir et de tenir en respect les plasmodies survivantes qui subsistent en petit nombre à l'état latent dans les viscères. Mais si une réinoculation aussi sévère que l'était la primo-inoculation est pratiquée, elle introduit à nouveau de 10 à 20 millions de parasites dans le péritoine : les forces de défense de la souris sont impuissantes à empêcher l'accès mortel. Toutes les expériences exposées ici le prouvent.

E. — Toutefois, quelques observations résumées dans le Graphique XII présentent un caractère anormal : la très longue durée de l'accès de réinoculation, qui peut être en relation avec un état de prémunition.

Rat n°	Nivaquine quotidienne		Réinoculation jours après :		Accès de réinoculation	
	pendant	quantité totale absorbée	première inoculation	la fin du traitement	Maximum des parasites par champ	Durée
836	47 jours	23 mg	3 mois	1 mois	85	**18 jours**
O	44 jours	17 mg	2 mois	1 semaine	101	**24 jours**
Q	50 jours	25 mg	2 mois 1 semaine	3 semaines	105	**22 jours**
W	27 jours	13 mg	1 mois 1/2	2 semaines	103	**33 jours**

L'accès de la souris W, en particulier, a présenté une allure tout à fait anormale, que nous n'avons constatée dans aucune autre observation de souris paludéennes et que montre bien le Graphique XII. La courbe dessine deux accès qui se succèdent sans discontinuité. Dans le premier, d'une durée de 15 jours, le nombre de parasites s'élève chaque jour pendant une semaine (maximum 30 par champ), puis redescend progressivement jusqu'à un parasite par champ le 15e jour. C'est alors que subitement commence un second



GRAPHIQUE XII. — Quatre souris, sauvées de l'accès aigu par la nivaquine, opposent à une 2e inoculation une résistance relative (sans doute prémunitive) qui s'est traduite par la longueur anormale de l'accès parasitaire.

accès très violent, d'une durée de 18 jours avec un grand nombre de parasites (maximum 103 pour 500 hématies), et mort.

La prolongation de l'accès de réinoculation témoigne d'un effort désespéré de l'organisme contre des assaillants trop nombreux.

L'observation de la souris Q est spécialement intéressante à cet égard. Chez cette souris Q, la résistance de l'organisme a suffi à maitriser une rechute qui a duré du 57ᵉ au 64ᵉ jour. Cette rechute était due au réveil des plasmodies latentes issues de la primo-infection, qui végétaient très rares dans les viscères. Les conditions ont été différentes lorsque la réinoculation, faite le 71ᵉ jour, a introduit dans l'organisme de 10 à 20 millions de plasmodies, qui avaient été prélevées à une souris « de passage », au fort d'un accès parasitaire aigu. La résistance de la souris, qui suffisait à empêcher la pullulation des plasmodies latentes, était incapable de triompher de cette infection massive. Il est évident que le pouvoir inhibitif d'une résistance organique dépend essentiellement du nombre des plasmodies assaillantes. Contre une multitude d'envahisseurs, toute défense tombe.

Quel est le facteur nouveau qui est venu en aide aux forces de défense congénitales chez ces quatre souris ?

La médication par la nivaquine ? On est tenté de le supposer, surtout pour les souris O et W (Graphique XII) chez qui la réinoculation n'a été pratiquée que 8 jours et 12 jours après la fin du traitement. Les travaux de J. SCHNEIDER ont montré que la nivaquine s'accumule dans les tissus de l'organisme et ne s'élimine que lentement.

On peut penser aussi que ce renforcement de la résistance était dû à un phénomène de prémunition, puisque, d'après nos observations, la cure par la nivaquine peut laisser subsister des infections latentes. L'apparition de rechutes au cours du stade métacritique a d'ailleurs mis en évidence l'existence d'une infection latente chez trois souris sur les quatre à accès aigu anormalement prolongé : les souris O-Q-W.

En résumé, des souris sauvées de l'accès aigu par la nivaquine ont opposé à une deuxième inoculation une résistance relative qui s'est traduite par la longueur anormale de l'accès parasitaire. Les plasmodies n'ont été victorieuses qu'après une lutte de 28 à 50 jours. [Durée moyenne de l'accès chez les souris neuves non traitées, après l'inoculation intrapéritonéale : 8 j. 8 (*)].

oOo

En conclusion, la nivaquine, administrée à des souris inoculées avec *P. berghei*, a maitrisé l'infection aiguë, mais ne l'a pas stérilisée. Elle n'a donc pas rendu possibles les expériences projetées sur des

(*) Notre 1ᵉʳ Mémoire, *op. cit.*, p. 73.

sujets d'abord infectés, puis déparasités. En revanche, en transformant les infections aiguës en infections latentes, la nivaquine a donné lieu à de nouvelles observations de prémunition métacritique, se traduisant soit par des « accès de prémuni », soit par une prolongation remarquable de la durée de l'accès de réinoculation.

II

Réinoculation de rats blancs dont la primo-infection a été traitée par la nivaquine.

I. — *Nivaquine donnée à des rats pendant l'accès aigu de primo-inoculation, et pendant plusieurs semaines ensuite.*

Les rats blancs adultes n°° 314, 525, 349 reçoivent dans le péritoine de 30 à 40 millions de plasmodies. Ils présentent, respectivement, un accès aigu fort, — moyen, — fort.

Un traitement par la nivaquine (2 mg 5 par 100 g de poids) est institué dès que l'accès parasitaire a atteint son acmé, respectivement le 5ᵉ jour, le 6ᵉ jour, le 4ᵉ jour. Le traitement est continué journellement pendant 1 mois 1 semaine chez les rats n°° 314 et 525, pendant 2 mois chez le rat 349 (voir le Tableau ci-joint).

Chez les rats, le lendemain du 1ᵉʳ jour de traitement, les plasmodies ont beaucoup diminué de nombre dans le sang périphérique. Elles ont disparu le surlendemain dans deux cas, et un jour plus tard chez le 3ᵉ rat. La nivaquine a donc nettement coupé l'accès aigu.

Les examens microscopiques du sang périphérique prélevé à la queue, pratiqués tous les jours pendant un mois et demi, puis deux fois par semaine (pour ne pas léser les tissus de la queue) ont toujours donné des résultats négatifs.

Les 3 rats ont reçu une deuxième inoculation intrapéritonéale de la même quantité approximative de plasmodies (30 à 40 millions) de 11 à 13 semaines après la première (4 à 6 semaines après la fin du traitement médicamenteux).

Le Tableau ci-contre résume leurs observations.

Rat n°	Poids	1re INOC. Accès	1er et 2e mois NIVAQUINE injectée Temps	Quantité	3e mois 2e INOC. Accès	4e-17e mois REPOS	17e mois 3e INOC. Accès	SACRIF. Epreuve d'infec.	17e-20e mois REPOS	20e mois 4e INOC. Accès
314	125 g	fort	1 mois 1 semaine	60 mg	très faible		0			0
525	85 g	moyen	1 mois 1 semaine	83 mg	faible		très faible			
349	135 g	fort	2 mois	112 mg	moyen			0 (*)		

(*) Le sang et des portions de viscères du rat n° 349 inoculés dans le péritoine à 13 souris et à 6 rats n'en ont infecté aucun.

Le Tableau montre que la deuxième inoculation, effectuée trois mois environ après la première, a provoqué chez le rat n° 314 un accès très faible, chez le rat n° 525 un accès faible, et chez le troisième rat, n° 349, un accès moyen.

Deux rats ont subi une troisième inoculation, 17 mois après la première, 14 mois après la seconde (toutes deux, avons-nous dit, avaient été suivies d'un accès) ; l'un, n° 314, n'a point présenté d'accès, mais l'autre, n° 525, a présenté un accès très faible. A la même époque, 17 mois après la primo-inoculation, et 14 mois après la seconde, le 3ᵉ rat, n° 349, a été sacrifié pour l'« épreuve d'infection » : saigné à blanc son sang et des portions de viscères ont été inoculés dans le péritoine de 13 souris et de 6 rats neufs ; résultat négatif, tous sont restés indemnes.

Enfin, un des trois rats en expérience, le n° 314, a reçu une 4ᵉ inoculation, 20 mois après la 1ʳᵉ, 17 mois après la 2ᵉ, 3 mois après la 3ᵉ. Elle est restée infructueuse.

Les accès de primo-inoculation que le traitement par la nivaquine a écourtés, n'ont donc pas conféré aux sujets une forte résistance acquise, puisque trois mois plus tard la seconde inoculation les a réinfectés. Mais la bénignité des accès de réinoculation de deux rats sur trois fait penser à l'acquisition d'une résistance relative. On ne dispose pas de moyens techniques permettant de déterminer si cette résistance relative est due à une prémunition.

En tout cas, le traitement médicamenteux, commencé pendant l'accès aigu de première invasion, n'a point exercé une influence marquée sur l'état réfractaire des sujets en expérience. Les trois rats ont présenté des réactions de résistance relative analogues à celles de rats non traités.

2. — *Nivaquine donnée à des rats au cours du stade métacritique de la primo-infection.*

Huit rats blancs adultes, inoculés sous la peau (trois), ou dans le péritoine (cinq), avec 30-40 millions de plasmodies, et ayant présenté des accès de première invasion moyens ou forts, sont traités par la nivaquine, à peu près journellement, à la dose de 2 mg 5 par 100 g de poids, pendant deux mois, au cours du 3ᵉ et du 4ᵉ mois qui suivent leur inoculation (Tableau ci-contre).

A. — Un mois environ après la fin du traitement (dans le 6ᵉ mois après la primo-inoculation), 7 d'entre eux reçoivent une deuxième inoculation d'un nombre semblable de plasmodies : 5 ne montrent pas de parasites à l'examen microscopique du sang périphérique pratiqué journellement pendant le mois qui suit l'inoculation (nᵒˢ 266, 267, 344, 296, 260) ; — mais les deux rats n° 261 et n° 272 présentent un « accès de prémuni » : 1 plasmodie pour 50.000 hématies est vue pendant 1 jour chez le rat n° 261, après une incubation de

Rat n°	Poids	1re INOC. Accès	1er-2e mois REPOS	3e et 4e mois NIVAQUINE injectée	5e mois REPOS	6e mois 2e INOC. Accès	6e mois SACRIF. Epreuve d'infect.	7e-20e mois REPOS	20e mois 3e INOC. Accès	20e mois SACRIF. Epreuve d'infect.
266	120 g	moyen		173 mg		0			0	0
267	110 g	moyen		140 mg		0				
343	120 g	moyen		152 mg			0			
344	140 g	moyen		150 mg		0				
261	95 g	fort		164 mg		très faible				
272	165 g	moyen		155 mg		faible			0	0
296	100 g	fort		49 mg		0			faible	
260	100 g	fort		140 mg		0	+ (*)			

(*) Le sang, le poumon, le foie, la rate, la moelle osseuse ont infecté 11 souris sur 11, 7 rats sur 7.

22 jours, — et pendant 2 jours, chez le rat n° 272, après une incubation de 12 jours.

Cette apparition, dans ces deux cas, de plasmodies dans le sang périphérique, après une longue incubation, révèle l'existence d'infections latentes, que la nivaquine n'a pas supprimées.

Sur les 8 rats en expérience, 2 sont sacrifiés, pour l'« épreuve d'infection », au cours du 6e mois qui suit la primo-inoculation. Le sang et des portions d'organes internes de chacun d'eux sont inoculés dans le péritoine à une vingtaine d'animaux d'épreuve (souris et rats). Voici leurs observations.

Le rat n° 343 est saigné à blanc 6 mois après sa primo-inoculation, 1 mois après la fin du traitement : l'inoculation intrapéritonéale de son sang et de liquide de broyage de ses viscères à 13 souris et 7 rats donne des résultats négatifs.

Le rat n° 260, inoculé pour la 2e fois, sans succès apparent, 6 mois 6 jours après sa primo-inoculation, 33 jours après la fin du traitement, est saigné à blanc 36 jours après la 2e inoculation restée infructueuse en apparence, 69 jours après la fin du traitement. Son sang et des portions de ses organes sont inoculés dans le péritoine à 11 souris et 7 rats : le sang à 10 souris, la moelle osseuse à 1 souris, du liquide de broyage du poumon à 2 rats, du foie à 3 rats, de la rate à 2 rats. Les 11 souris et les 7 rats s'infectent. Comme jamais le rat 260 n'avait montré après sa 2e inoculation de parasites à l'examen microscopique du sang périphérique, son cas apporte un exemple de plus d'une infection latente établie sans accès aigu préalable.

B. — Parmi les 8 rats traités par la nivaquine au cours du stade métacritique de la primo-infection, dont les observations sont résumées ci-dessus, 3 rats, les n°s 266, 272 et 296, sont inoculés pour la troisième fois, 20 mois après la première et 14 mois après la deuxième inoculation.

Le rat n° 296 présente un accès très faible de trois jours de durée. Il n'avait pas eu d'accès après la deuxième inoculation.

Les deux autres rats ne montrent pas de plasmodies dans leur sang. L'un d'eux, le n° 266, n'avait pas montré non plus de plasmodies après la deuxième inoculation, mais le n° 272 avait présenté un accès faible de deux jours de durée après sa deuxième inoculation.

Ces deux rats que la troisième inoculation n'a pas infectés en apparence sont sacrifiés pour une « épreuve d'infection », deux mois plus tard. Leur sang et des portions de viscères sont inoculés dans le péritoine d'animaux d'épreuve : 9 souris et 6 rats pour le rat n° 266, — 11 souris et 6 rats pour le rat n° 272. Toutes ces « épreuves d'infection » ont donné des résultats négatifs. Les 20 souris et les 12 rats qui avaient servi à ces épreuves ont été soumis eux-mêmes à une « épreuve de résistance » : réinoculés avec du sang sûrement infectieux, ils ont tous contracté une infection normale. Leur épreuve de résistance a donc montré que ces animaux n'avaient ni une résistance innée stérilisante, ni une infection latente prému-

nissante. Par conséquent, les résultats négatifs des deux épreuves d'infection sont valables.

En résumé, la nivaquine administrée à des rats au cours du stade métacritique n'a pas été stérilisante dans un certain nombre de cas : on a observé des infections latentes chez des rats longuement nivaquinisés.

oOo

En somme, le comportement de rats blancs adultes soumis à des réinoculations après avoir subi un traitement médicamenteux, soit pendant leur accès de primo-inoculation, soit au cours du stade métacritique, n'a pas présenté de caractères différents de ceux que l'on relève chez des rats qui n'ont subi aucun traitement médicamenteux. On observe dans l'une et l'autre catégorie de rats, lorsqu'ils sont réinoculés, des résultats fort disparates : une résistibilité très diverse, allant d'une résistance innée absolue en apparence à des états réfractaires relatifs dont on n'est pas toujours en mesure de déterminer s'ils dépendent d'une immunité stérilisante, ou d'une prémunition active ou résiduelle, ou d'une résistance innée résiduelle.

Dans l'une et l'autre catégorie (des rats traités et des rats non traités), les seuls faits positifs sont l'existence de cas de résistance innée absolue ou relative, et l'existence de cas d'infection latente, donc de prémunition corrélative.

oOo

En conclusion, d'après ces expériences, la nivaquine administrée à des rats pendant l'accès aigu ou pendant le stade métacritique se montre plasmodicide mais n'est pas stérilisante ; elle transforme l'infection aiguë en infection latente. A cet égard, elle ne peut servir aux expériences que nous aurions voulu tenter sur des animaux anciens infectés, mais sûrement déparasités.



CONCLUSIONS

Le rat blanc est actuellement l'animal de choix pour l'étude au laboratoire de l'immunologie dans le paludisme des rongeurs à P. berghei, *parce que sur 100 rats blancs adultes inoculés dans le péritoine ou sous la peau avec 30 à 40 millions de plasmodies, plus de 90 survivent à l'accès aigu de première invasion* (*).

Nous avons réinoculé dans le péritoine 144 rats qui avaient terminé leur accès de primo-inoculation depuis un laps de temps allant de 1 mois à 27 mois. Les résultats bruts observés sont les suivants : 56 réinoculations (39 %) ont donné un accès, — 88 (61 %) n'en ont pas donné. Parmi les 39 accès pour 100 qui ont suivi la réinoculation, 30 % étaient moins intenses que les accès de primo-inoculation des mêmes sujets. La courbe des formules parasitaires des accès de réinoculation, comparée à la courbe des accès parasitaires de primo-inoculation, accuse une déviation à droite. Au total, on peut dire que dans 91 cas sur 100 (61 % sans accès + 30 % d'accès plus faible), la réinoculation s'est heurtée à un état réfractaire plus puissant que celui qui s'opposait à la primo-inoculation. Une première atteinte de paludisme à P. berghei *confère donc au rat blanc une « résistance acquise ».*

Les expériences montrent que cette résistance acquise diminue à mesure que s'accroît le temps écoulé depuis la primo-inoculation.

Il y a lieu de noter que chez 9 rats sur 144 (6,2 %) les accès de primo-inoculation et ceux de réinoculation ont été de même intensité : la première atteinte n'avait pas conféré dans ces cas un surcroît de résistance.

D'autre part, un phénomène surprenant a été observé dans 4 cas sur 144 (2,7 %) : des rats dont l'accès de primo-inoculation avait été très bien supporté ont présenté un accès parasitaire suraigu mortel à la suite de leur seconde inoculation, effectuée longtemps après la première (dans un cas 11 mois, un autre cas 23 mois, deux autres cas 24 mois). Tout s'est passé comme si, dans ces cas, l'organisme avait été « sensibilisé » à l'égard des plasmodies, au lieu d'être « immunisé » contre elles, par la primo-inoculation. Nous avons déjà signalé des cas analogues dans notre IIIe *Mémoire* (op. cit.). *Ces faits sont mystérieux, paradoxaux en apparence. Mais on ne doit pas nier l'authenticité d'un fait parce qu'il est obscur. La même remarque s'applique aux cas d'idiosyncrasie que nous avons signalés dans notre III*^e^ *Mémoire sur la résistance innée.*

oOo

(*) Au contraire, les souris blanches sont d'une réceptivité extrême à l'égard de *P. berghei* : nous en avons inoculé plus de 1.900 en 6 ans, elles sont toutes mortes de leur accès de première invasion.

De quelle nature est cette résistance acquise par des rats qui ont surmonté une première atteinte ? Est-ce une immunité vraie, stérilisante, ou une prémunition, corrélative d'une infection latente métacritique ou d'emblée ? La question se ramène à cette autre : déterminer si le paludisme à P. berghei, *inoculé à des rats blancs, offre des cas d'infection latente. C'est bien ce que l'expérience a démontré.*

Une seule sorte de faits est indiscutable : ce sont les faits positifs. Or on connait des exemples de plasmodies perdurant à l'état latent chez des rats pendant leur vie entière, c'est-à-dire pendant environ deux ans. Nous avons trouvé des plasmodies latentes intraglobulaires dans les tissus de 8 rats sur 25 en bon état de santé apparente, sacrifiés de longs mois après la fin de leur accès aigu de primo-infection.

Pourquoi n'en a-t-on pas trouvé dans les deux tiers restants ? Nous avons déjà traité cette question dans notre IIe Mémoire (*). On peut émettre plusieurs hypothèses : les plasmodies latentes ne sont peut-être pas toutes intraglobulaires, on peut supposer qu'il existe des formes latentes exérythrocytaires, non circulantes, et l'opinion a été émise que les formes tissulaires des parasites du paludisme ne produisent que périodiquement des formes susceptibles d'envahir les globules rouges. Des plasmodies, qui sont restées longtemps latentes dans les profondeurs de l'organisme, présentent des caractères qui leur sont propres, telle une virulence potentielle très forte (**), comme celle signalée déjà en 1880 par Pasteur *chez une bactérie : « il semble que plus est prolongée dans le corps d'un animal la présence du petit parasite, plus grande devient sa virulence » (***).*

De nombreuses observations montrent surabondamment que la trouvaille des plasmodies latentes est une affaire de chance, à cause de leur paucité et de leur grande dispersion dans les viscères (****). On ne peut pas examiner toutes les hématies, jusqu'à la dernière, de la dépouille d'un rat autopsié.

En définitive, l'existence d'infections latentes, donc de prémunition, chez des rats blancs ayant survécu à une première inoculation, est prouvée. Le décèlement d'une infection latente est un fait positif, qui procure une certitude. L'existence d'une immunité acquise stérilisante ne peut être que supposée lorsque la recherche d'une infection latente donne un résultat négatif. Ce n'est qu'une présomption.

Institut Pasteur d'Algérie.

(*) IIe Mémoire, *op. cit.*, p. 221 *et sq.*
(**) IIe Mémoire, *op. cit.*, p. 217.
(***) *Œuvres*, **7**, Masson, édit., Paris, p. 54.
(****) IIe Mémoire, pp. 221, 222.

HISTORIQUE DU CONCEPT DE L'« IMMUNITÉ RELATIVE » OU « PRÉMUNITION », CORRÉLATIVE D'UNE INFECTION LATENTE (*)

par Edmond SERGENT et Etienne SERGENT (*in memoriam*)

SOMMAIRE

I

L'INFECTION ET LA MALADIE INFECTIEUSE

Il y a lieu de définir avec précision les expressions « infection » et « maladie infectieuse », souvent employées l'une pour l'autre.

Avant l'ère pastorienne le mot infection signifiait : « corruption produite dans un corps par les substances ou miasmes délétères qui s'y introduisent » (**25**).

Après la révélation par PASTEUR de l'existence d'un nouveau règne de la Nature, le règne microbien, le mot infection a pris un sens plus précis. L'infection, au sens passif, correspond à l'état d'un organisme envahi par un microbe (**) ; au sens actif il désigne l'acte de contamination (***). L'occupation microbienne peut être : soit nuisible, soit indifférente, soit même utile. Nous reviendrons plus loin sur cette distinction.

(*) Écrit pour le 25e anniversaire de l'*Indian Journal of Malariology*.

(**) L'envahissement de l'organisme par un parasite non microbien est une « infestation ».

(***) Une primo-infection est l'état d'un organisme envahi pour la première fois par un microbe.

Reçu pour publication le 27 août 1955

L'infection peut donc se définir : la vie en commun, inquiète ou paisible, d'un microbe et d'un autre être animé (*).

Dans cette association, le microbe est un parasite : il tire sa nourriture de son hôte. La discrétion qu'il y met dépend à la fois de sa propre virulence et de la résistance dont l'hôte est capable, — qualités qui varient suivant les espèces respectives auxquelles appartiennent l'un et l'autre partenaire. Comme dit J. BORDET : « La virulence du microbe est son immunité vis-à-vis de l'organisme, l'immunité de l'organisme est sa virulence pour le microbe » (**6**). Il y a des microbes qui, tout de suite, au premier contact de leur hôte, se conduisent en ennemis mortels : tuer ou être tués. On les appelle les « microbes pathogènes ». A l'opposé, il y a les bons microbes qui, hébergés à peu de frais, non seulement ne troublent pas l'économie organique mais la servent : un virus-vaccin vivant comme le BCG, des germes vivants comme les ferments lactiques, les levures, sont utiles en raison de l'antagonisme qui les oppose aux microbes pathogènes. Les levures de vin et la drosophile se rendent des services mutuels.

oOo

D'autre part, lorsqu'un microbe pathogène a réussi à s'implanter dans un organisme sensible, il ne prolifère et n'envahit les tissus, le plus souvent, qu'avec lenteur (**). Pendant quelque temps il ne fait pas souffrir son hôte, sa présence reste insoupçonnée, « latente ». Cette période de début, où l'infection couve, est appelée, pour cette raison, l'incubation. C'est « le temps qui s'écoule entre l'introduction du virus et l'apparition des symptômes » (PASTEUR, **45**, p. 574). On peut donc l'appeler aussi : stade latent procritique.

Mais il arrive que l'état d'équilibre se rompt. Le microbe pullule exagérément, il jette la perturbation dans le fonctionnement des organes. L'hôte réagit : inflammation, douleur, accès de fièvre. Le conflit devient patent ; la crise qui éclate se traduit par deux phénomènes concomitants : l'accès parasitaire et l'accès clinique.

L'infection s'est muée en *maladie infectieuse.*

A ce propos, nous estimons qu'il serait désirable que dans les dictionnaires médicaux la définition du mot infection et celle de maladie infectieuse fussent bien différenciées. GARNIER et DELAMARE

(*) Il n'est pas possible de donner une définition scientifique des microbes, conforme aux règles taxinomiques de la botanique ou de la zoologie. On pourrait dire simplement, à titre de mesure d'ordre, en s'inspirant des conceptions de notre Maître Emile ROUX : « Un microbe est un être unicellulaire, si petit qu'il ne peut être vu isolément, à tout moment de sa vie, qu'à l'aide d'un microscope (optique ou électronique) ». Suivant ce critère, les microbes comprennent : les bactéries, les spirochétales, les rickettsies, les ultravirus, les protozoaires, certains champignons inférieurs.

(**) L'observation et l'expérience enseignent que beaucoup d'infections avortent. On peut penser que, dans la nature, le nombre doit être infini de semences perdues.

donnent la définition suivante du terme infection : « Envahissement de l'organisme par un germe pathogène » (19). De son côté DORLAND définit l'infection : « Invasion of the tissues of the body by pathogenic organisms in such a way that injury followed by reactive phenomena results » (16). Nous estimons qu'il faut donner au mot infection un sens plus large en supprimant de sa définition l'adjectif « pathogène », puisqu'il existe des infections qui ne font pas souffrir l'organisme-hôte et que même, dans certains cas, le microbe rend service à son hôte. Nous dirons donc : l'infection est l'hébergement d'un microbe par un organisme ; — la maladie infectieuse est l'ensemble des troubles des fonctions vitales qui trahissent un conflit entre l'organisme et un microbe agresseur.

oOo

La période de lutte violente qui marque la crise de la maladie infectieuse se termine par la mort ou par la survie de l'organisme. Si l'organisme succombe, sa mort entraîne celle du microbe, à moins qu'il ne fasse partie des bactéries capables de former des spores, qui peuvent survivre longtemps à l'état inerte dans le milieu extérieur (la bactéridie charbonneuse et les « champs maudits »).

Si l'organisme résiste à la crise, sa survie s'accompagne de l'un ou l'autre des phénomènes suivants : ou bien le microbe est exterminé, ou bien l'hôte et le microbe survivent tous deux.

Dans le premier cas, la guérison de l'accès clinique et la terminaison de l'accès parasitaire sont simultanées. La rapidité de ce résultat décisif a fait nommer les maladies de cette catégorie : maladies infectieuses aiguës.

Dans le second cas, quand l'issue de la lutte entre l'organisme et son parasite reste indécise, quand ils survivent tous deux, on dit que la maladie est devenue chronique. Après la guérison clinique, l'infection redevient latente, comme pendant l'incubation. Elle parcourt le stade que nous avons appelé, pour cette raison, stade latent métacritique.

Nous verrons plus loin que, souvent, l'infection s'installe sans qu'éclate l'accès clinique de première invasion, la crise orageuse qui marque le moment périlleux de la maladie infectieuse est épargnée à l'hôte : l'infection est latente d'emblée.

II

L'INFECTION LATENTE

On peut donc distinguer deux catégories de maladies infectieuses d'après l'existence d'un seul stade ou de deux stades d'infection latente dans l'évolution de leur germe causal. Les maladies aiguës, cycliques, n'ont qu'un seul stade latent : l'incubation ou stade procritique ; les maladies chroniques ont deux stades latents : le procritique (*primäre*

latente Infektion des Allemands) et le stade métacritique (*sekundare Latenz*).

Le terme de « latent » est entré dans la langue française au XIV[e] siècle (ORESME), avec le sens de « caché ».

Dès le milieu du XIX[e] siècle on trouve, dans les dictionnaires médicaux, le mot « latent » employé pour désigner des virus qui ne manifestent par aucun signe leur présence dans le corps : en 1858, NYSTEN (**39**), en 1877, J. THOMAS (**106**), en 1878, LITTRÉ et ROBIN (**26**), en 1878, Otto ROTH (**55**). A la suite des découvertes pastoriennes, est née, il y a deux tiers de siècle, l'expression de « microbe latent » (M. NIELLY, 1889, **38**).

Nous employons le mot *latent* dans son sens classique : *caché* (LITTRÉ). Dire qu'une infection est latente, c'est dire simplement qu'elle est cachée, qu'elle ne trahit pas sa présence par un signe visible. Des infections latentes peuvent devenir patentes et causer une rechute parasitaire. Mais d'autres infections peuvent rester indéfiniment latentes, sans émerger jamais de la clandestinité. La notion de « latence » n'est aucunement liée à l'idée d'une rechute éventuelle.

Nous verrons au Chapitre suivant que l'infection peut même être « latente d'emblée », s'établir dès la contamination, et subsister telle quelle tant que l'organisme hôte n'est pas déparasité.

En bref, une infection est dite « latente » lorsqu'elle ne se manifeste par aucun symptôme perceptible, lorsqu'elle ne tombe pas directement sous les sens. « L'organisme est gorgé de vies muettes et d'invisibles foisonnements ».

L'antonyme d'infection latente est infection patente. On dit aussi : infection manifeste.

oOo

Toute infection, avons-nous vu, commence, après la contamination, par une phase de latence. TROUSSEAU disait déjà, vers 1850, par une sorte de prescience : « les germes morbifiques peuvent rester silencieux pendant un certain temps, ils peuvent se cacher ainsi pendant des jours, des mois, des années, attendant, pour manifester leur présence, les conditions favorables à leur évolution » (**1**, p. 5).

En 1889, M. NIELLY écrit : « les maladies infectieuses ont toutes une période de début pendant laquelle le poison couve, une phase de latence qu'utilise le germe infectieux pour se multiplier dans l'organisme : c'est l'incubation, dont la durée est variable suivant l'espèce nosologique » (**38**, p. 682).

Dans les conditions normales, la durée de la phase latente procritique présente, pour chaque maladie, une valeur moyenne que les études épidémiologiques ont déterminée et sur laquelle les règlements sanitaires basent les mesures prophylactiques. Mais on constate, pour une même maladie, des variations importantes.

Ainsi, l'incubation du paludisme, d'une durée de 2 ou 3 semaines en général, peut dépasser de nombreux mois. On voit souvent des

coloniaux ou des Africains du Nord présenter leur premier accès de paludisme en France, longtemps après leur départ des pays fiévreux. En Hollande, le paludisme qui se manifeste au printemps a été, le plus souvent, contracté au cours de l'automne précédent.

L'incubation de la trypanosomiase le debab est de 8 à 10 jours chez des chiens infectés au laboratoire. Nous l'avons, toutefois, vue durer 5, 7 et 8 mois.

L'incubation de la rage varie, chez le chien, entre les chiffres extrêmes de 8 jours à 1 an. Chez certains animaux, affirment des observateurs, elle peut atteindre trois ans. Au contraire, le virus fixe, fraîchement recueilli, inoculé dans le cerveau d'un lapin, évolue régulièrement avec une incubation de 5 jours. Chez le vampire, la latence du virus de la rage est de très longue durée. La longue incubation habituelle de la rage chez l'homme (40 jours en moyenne) permet le traitement pastorien préventif après morsure.

L'incubation de la theilériose bovine nord-africaine, dans les cas de contamination naturelle par la tique, dure souvent moins d'une semaine. A la suite de la transfusion de sang prélevé au cours de l'accès aigu, cette incubation est de 17 jours régulièrement. Mais du virus prélevé après l'accès aigu peut donner lieu à des incubations de plusieurs mois (**98**).

La latence procritique peut être aussi bien l'attribut des microbes des maladies aiguës que celui des microbes des maladies chroniques. En ce qui concerne les maladies aiguës, par exemple la réaction de Schick montre qu'un grand nombre de sujets qui n'ont jamais présenté des symptômes de diphtérie possèdent l'immunité contre cette maladie. L'infection qui leur a conféré cette immunité est donc restée cachée, latente. De même, la réaction de Dick révèle que bien des sujets ont été immunisés contre la scarlatine, sans qu'on s'en soit aperçu, par des infections scarlatineuses demeurées latentes.

oOo

Le stade latent métacritique des maladies chroniques, pendant lequel les microbes ne se multiplient qu'à petit bruit, cachés dans les différents organes ou circulant même dans le sang, est parfois d'une très longue durée. Des observations montrent que les plasmodies de certains paludismes, ainsi que les anaplasmes, subsistent pendant toute la vie de leurs hôtes. Il en est de même des spirochètes des fièvres récurrentes. Celui de la fièvre récurrente hispano-nord-africaine végète pendant des années (dans un cas 3 ans) dans le cerveau des cobayes inoculés expérimentalement (André Sergent, **91** **93** **96** **97**). J. Bordet écrit : « Divers microbes ont la propriété de se maintenir longtemps en petit nombre chez un sujet en apparence guéri, sans donner lieu à des troubles marqués, tout en étant susceptibles, à un moment donné, de pulluler davantage et de provoquer ainsi, à longue échéance, de nouveaux symptômes. C'est le microbisme latent (**6**, p. 52). [......] L'évolution des mala-

dies infectieuses est souvent bien irrégulière : parfois, des récidives se déclarent après de longues périodes latentes ; on sait par exemple ce que le pronostic de la syphilis comporte d'incertain, et que, dans cette maladie, l'inattendu est toujours attendu. Des organismes, qu'on croirait définitivement purgés de germes, les conservent parfois très longtemps, cachés dans d'obscurs refuges, sans que rien les décèle, mais il peut arriver ensuite qu'un foyer nouveau s'allume. Chez les singes inoculés de syphilis, des spirochètes persistent longtemps dans la moelle des os, même lorsque la guérison semble complète » (**5**, p. 50).

oOo

Bien des synonymes de l'expression « infection latente » ont été employés : infection cachée (en italien *nascosta*), occulte (expression employée en particulier par Henri VALLÉE, **108**), secrète, clandestine, obscure, ralentie, sommeillante, dormante, torpide, silencieuse, inapparente, abortive, mitigée, subclinique (expression anglaise). Par une curieuse rencontre de mots, certains auteurs disent : « développement sourd d'une maladie » (sourd étant pris dans le sens de « qui ne se manifeste pas, qui est sans bruit » — LITTRÉ), et d'autres disent « infection muette » (*stumme Infektion*).

En réalité, l'infection latente ne reste occulte que dans la mesure où les moyens d'investigation et de diagnostic dont dispose le médecin demeurent imparfaits.

oOo

Claude BERNARD soutenait que la « vie latente » — soit des graines végétales ou des rotifères — n'était pas une vie affaiblie, une vie amoindrie, mais une vie arrêtée, une vie en état d'indifférence chimique absolue (Cité par Jean ROSTAND, **54**, p. 19).

Il est de fait que pendant toute sa vie latente métacritique, qui équivaut souvent à plus de la moitié ou à la totalité de la durée de la vie de son hôte, le microbe hébergé reste virulent. Inoculé à des sujets neufs, il les contamine, tout comme une souche prélevée au cours d'un accès aigu. La gravité de l'accès aigu n'a souvent, d'autre part, aucun rapport avec la longueur de l'incubation. Ainsi, dans la rage, dans la theilériose bovine, les accès apparus après une très longue incubation sont mortels, comme les accès survenant après une courte incubation.

oOo

L'expression d'infection latente ne doit s'appliquer qu'à des microbes vivant dans l'intimité de l'organisme hôte. Tel n'est pas le cas des microbes pathogènes que l'on trouve souvent sur les téguments ou sur les muqueuses d'anciens malades ou même de personnes saines. On sait que le staphylocoque est très répandu sur la peau, et que subsistent, pendant très longtemps, dans les voies respiratoires supérieures des convalescents de diphtérie, de pneumonie ou de grippe, le bacille diphtérique, le pneumocoque, l'ultravirus grippal

De même le bacille typhoïdique dans l'intestin ou la vésicule biliaire de convalescents, le vibrion cholérique dans l'intestin d'anciens malades ou de personnes saines en apparence. En réalité, les cavités naturelles dans lesquelles végètent ces microbes constituent un milieu extérieur à l'organisme. Celui-ci les transporte seulement, sans s'en douter. Il ne peut pas agir sur eux par ses phagocytes ou ses anticorps. Il n'y a pas d'association véritable entre l'organisme et le microbe, donc pas d'infection, mais seulement des porteurs de germes extérieurs à l'organisme (**100**, p. 94).

oOo

L'affirmation de l'existence d'une infection latente exige la mise en évidence de la présence de microbes. De nombreuses techniques sont employées pour leur décèlement. Les progrès de la technique diminuent progressivement le nombre des infections ignorées. Des signes morbides ou des lésions anatomiques que le malade n'accuse pas nous sont souvent révélés par certains artifices, par l'auscultation, la radioscopie, etc. Les méthodes microbiologiques — recherche microscopique du germe, ensemencement dans des milieux de culture appropriés (*), inoculation à des animaux sensibles (isodiagnostic d'Etienne SERGENT, 1920) (**70** — **72** — **73**), provocation artificielle de rechutes (splénectomie (**), etc.), réactions sérologiques — peuvent enfin apporter la preuve formelle de l'origine et de la nature du mal (**84**, p. 283).

III

L'INFECTION LATENTE D'EMBLÉE

Qu'il s'agisse de maladie infectieuse aiguë ou de maladie infectieuse chronique, l'accès clinique de première invasion peut manquer ; il arrive, en effet, qu'il y ait multiplication du microbe, après son introduction dans l'organisme, sans aucune réaction visible de celui-ci. Comme dit G. ROGER, « la réaction morbide n'est pas fatale »

(*) Par exemple : des recherches poursuivies sur un grand nombre de points du globe ont démontré que chez beaucoup de bovidés, sains en apparence, on pouvait, par le procédé des cultures dans du bouillon ordinaire, révéler l'existence de trypanosomes avirulents que l'examen direct du sang ne permettait pas de découvrir (*Trypanosoma theileri*).

(**) La rate, partie majeure du système phagocytaire, apparaît comme l'organe principal de la résistance et, par suite, de la prémunition, dans beaucoup d'infections, en particulier dans les maladies dues à des Hémocytozoaires ou à des microbes voisins (paludismes, piroplasmoses, bartonelloses, etc.). L'ablation de la rate a pour conséquence la rupture de la prémunition et le retour à l'activité, passager ou durable, des infections latentes métacritiques, qu'on décèle ainsi (L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. — *C. R. Soc. Biol.*, **104**, 28 juin 1930, 866).

(**53**, p. 66). PASTEUR écrivait, en 1882 : « Il est vraisemblable que beaucoup de cas de *rage silencieuse* ont dû échapper à l'observation » (**46**) ; et LAVERAN, en 1907 : « Les hématozoaires du paludisme peuvent rester latents *aussi bien chez des sujets qui n'ont jamais présenté de symptômes de paludisme* que chez ceux qui ont eu une ou plusieurs atteintes de fièvre » (**23**, p. 222). Jules BORDET, parlant, en 1920, du microbisme latent, distingue, parmi les porteurs de germes, « ceux qui abritent le virus *sans avoir jamais été malades*, et ceux qui le conservent après avoir surmonté l'infection » (**5**, p. 51).

Nous avons employé, à partir de 1910, la locution adverbiale *d'emblée* pour caractériser l'établissement sans crise, dans un organisme, d'une infection latente (**60** — **63**, p. 22 — **68**, p. 385 — **71**, p. 296 — **72**, p. 129 — **73**, p. 71 — **74**, p. 19 — **75**, p. 364 — **76**, p. 264 — **81**, p. 116 — **85**, p. 387 — **88**, p. 99 — **90**, p. 5 — **99**, p. 209 — **100**). L'infection latente d'emblée se définit : infection qui s'installe silencieusement, sans accès clinique révélateur. Dans le cas des maladies infectieuses chroniques, la phase latente procritique et la phase latente métacritique se rejoignent et se confondent.

Ces « infections latentes d'emblée », asymptomatiques, s'observent, avons-nous dit, aussi bien dans le groupe des maladies aiguës que dans celui des maladies chroniques. Parmi les maladies aiguës, le fait est démontré, pour la diphtérie, par la réaction de Schick, et, pour la scarlatine, par la réaction de Dick. En ce qui concerne les maladies chroniques, le type le plus commun d'infection latente d'emblée est celui de l'infection tuberculeuse, que décèlent seules les réactions tuberculiniques et la BCG-réaction. Les maladies dues à des protozoaires fournissent aussi une foule d'exemples d'infections du même caractère.

Les microbes qui ont été latents d'emblée dès leur introduction dans l'organisme-hôte, c'est-à-dire qui n'ont pas provoqué d'accès aigu de première invasion, ne produisent pas, non plus, de rechutes. En effet, par définition, un accès parasitaire qui éclaterait des mois après la primo-inoculation serait un accès aigu de première invasion apparaissant après une longue incubation et non pas une rechute. Une infection qui, d'emblée, est latente, le reste tant qu'elle dure.

Certaines infections latentes d'emblée sont transmissibles en série avec le même caractère de microbisme occulte, ne déterminant pas de signes cliniques, et révélé seulement par les méthodes de recherche microbiologique. Ainsi, un petit piroplasme du bœuf, *Anaplasma centrale*, qui provoque chez son hôte un accès parasitaire, sans accès clinique, est transmis indéfiniment au laboratoire, par inoculation de bovin infecté à bovin sain, sans qu'il y ait jamais exaltation de la virulence des germes et apparition de désordres généraux. L'infection reste latente à tous les passages (**84**).

L'existence d'une infection latente d'emblée insoupçonnée est souvent révélée fortuitement, comme dans l'exemple suivant, rapporté par Jessie MARMORSTON :

L'inoculation intra-péritonéale, à des souris âgées de trois semaines, du sang d'une souris adulte fortement infectée d'*Eperythrozoon coccoides*, ne provoque aucune maladie apparente. Mais si l'on enlève la rate à ces jeunes souris, on voit apparaître dans les 24 ou 48 heures qui suivent la splénectomie un grand nombre d'*Eperythrozoon coccoides* sur les globules rouges et dans le plasma (**27**).

Fait remarquable, dans le groupe des maladies aiguës, les infections latentes d'emblée donnent une immunité aussi solide que les atteintes franches (scarlatine, diphtérie, fièvre typhoïde) et, dans le groupe des maladies chroniques, les infections latentes d'emblée procurent une prémunition aussi vigoureuse que les infections latentes consécutives à un accès aigu (*).

L'état d'infection latente d'emblée (en italien : *infezione latente immediata*), dont on a dit qu'il correspondait à une « maladie avortée », a reçu parfois d'autres noms.

En 1928, H. REITER a proposé l'expression d'« infection muette » (*stumme Infektion*) pour désigner les infections latentes qui s'établissent du premier coup, sans succéder à une infection manifeste, à un accès aigu. L'« infection muette » est donc un synonyme d'« infection latente d'emblée » (**51**).

En 1936, J. FORTNER constate que des souris et des perruches inoculées de psittacose peuvent héberger l'ultravirus sans avoir jamais présenté de symptômes cliniques. C'est ce que l'auteur appelle une « infection silencieuse », synonyme aussi d'« infection latente d'emblée » (**18**).

En 1919, Charles NICOLLE et Charles LEBAILLY ont proposé « le nom d'infections inapparentes pour un type d'infections silencieuses, où une maladie aiguë évolue chez l'animal d'expérience avec ses périodes d'incubation, d'état infectieux (septicémie et virulence), puis de guérison, sans qu'aucun signe en avertisse l'observateur » (**36**).

En 1925, Charles NICOLLE donne la définition suivante (**37**, p. 211) : « *l'infection inapparente* est une maladie aiguë [(**)], une septicémie qui a son incubation, son évolution, sa guérison, et qui laisse, après, une immunité plus ou moins durable. Elle se distingue de l'infection du type ordinaire par l'absence de symptômes cliniques, mais elle s'y rattache par toutes les formes de gravité intermédiaire et elle n'en est que le type le plus réduit. L'infection inapparente n'a rien à voir, au contraire, avec l'infection latente. *L'infection latente* est un état subaigu ou chronique dans lequel le porteur conserve plus ou moins longtemps, sans en souffrir, le germe d'une maladie dont il a pu souffrir antérieurement et qui est ou non susceptible de reprendre de la virulence pour le porteur lui-même ou de se transmettre à d'autres individus ».

(*) La vaccination contre certaines piroplasmoses avec des virus-vaccins vivants, telle que nous l'avons pratiquée à l'Institut Pasteur d'Algérie, met précisément à profit la possibilité de conférer la prémunition par une infection latente d'emblée.

(**) On peut remarquer la contradiction qui existe dans la phrase : « L'infection inapparente est une maladie aiguë », puisqu'une infection inapparente est une infection silencieuse, sans symptômes morbides, tandis que, par définition, la maladie est une *altération de la santé* (LITTRÉ).

La définition donnée, en 1919 et 1925, par Charles Nicolle, de l'« infection inapparente », répond exactement à la notion d'« infection latente d'emblée » que nous avons exprimée en 1910 et précisée en 1914, 1918, 1921, 1923. Mais Charles Nicolle n'a cité nulle part l'expression « infection latente d'emblée » ; il dit toujours simplement : « infection latente ». Si l'on considère, dans le détail, les caractères qui différencient, d'après Charles Nicolle, l'« inapparence » de la « latence » en général, on peut faire les remarques suivantes.

a) Le premier caractère résiderait dans l'*évolution* qui serait propre à l'infection inapparente : pas de symptômes cliniques, septicémie avec incubation, évolution, guérison, immunité consécutive. Mais c'est exactement l'évolution qui a été signalée depuis longtemps dans les infections latentes d'emblée. En voici un exemple, pris entre beaucoup d'autres suivis au laboratoire, sous le microscope pour ainsi dire : un veau est inoculé avec *Theileria mutans* ; il ne présente pas d'accès clinique de theilériose — pas de fièvre, pas de symptômes morbides — mais l'examen journalier du sang décèle, après soixante-cinq jours d'incubation, un accès *parasitaire* de vingt-cinq jours de durée, avec un maximum de 175 globules rouges parasités sur 1.000, après quoi les parasites disparaissent du sang, pour y reparaître, très rares, de temps en temps, témoignant ainsi de la persistance de l'infection (**78**, p. 343). On retrouve bien là cette dissociation entre la virulence et les symptômes par laquelle on a voulu définir l'inapparence et qui avait déjà été donnée auparavant comme caractéristique de l'infection latente d'emblée ; en l'absence complète de tout accès clinique, déroulement régulier d'un pur accès parasitaire, comportant une incubation, une période d'état infectieux, une période de décroissance du parasitisme. — En ce qui concerne l'« immunité consécutive à l'infection inapparente », il est bien connu, comme nous le rappelons plus haut, que des infections latentes d'emblée peuvent procurer : soit l'immunité, dans les maladies aiguës (scarlatine, diphtérie), soit la prémunition dans les maladies chroniques (tuberculose, paludisme).

b) Un second caractère séparerait, d'après Charles Nicolle, l'infection inapparente de l'infection latente : « dans l'infection latente (......) le porteur *conserve* (......) *le germe d'une maladie dont il a pu souffrir antérieurement* ». Ce second caractère différentiel ne peut pas être retenu parce que, très souvent, les porteurs de germes latents n'ont jamais été malades : ils ont une *infection latente d'emblée*, sans accès aigu de première invasion. On pourrait citer des cas innombrables, après ceux de Pasteur, Laveran et J. Bordet, rapportés plus haut.

En fait, l'expression « infection inapparente » n'est qu'un synonyme, *proposé postérieurement*, d'« infection latente d'emblée » ; d'autre part, le terme « latent » présente un avantage sur le terme « inapparent » : celui d'être plus compréhensif. On peut certes appeler « inapparente » une infection latente comme la tuberculose, lorsque la cuti-réaction à la tuberculine a décelé la présence du microbe causal sans le montrer. Mais une infection latente ne peut pas être dite « inapparente » si, grâce aux techniques de laboratoire (par exemple l'examen du sang dans les hématozooses), on arrive *à voir* le microbe. *Devenir visible* est la signification propre du mot « apparaître » (Littré, Acad. fr.). Par conséquent, le sens du mot latent est plus large que celui du mot inapparent.

Il n'y avait donc pas lieu de substituer à l'expression « infection latente d'emblée » l'appellation « infection inapparente », qui n'apportait aucune notion nouvelle, et sur laquelle la première avait priorité (**99**).

oOo

En résumé, l'infection latente d'emblée se caractérise ainsi qu'il suit. Le microbe envahit l'organisme sans bruit, le cours et le décours de sa vie parasitaire occulte se déroulent suivant le même rythme que dans une maladie infectieuse manifeste : incubation, pullulation, période d'état, régression, mais sans provoquer aucun symptôme morbide ; de son côté, l'hôte du microbe silencieux bénéficie, sans la payer d'une crise, de l'installation d'un état d'immunité (**100**).

A mesure des progrès des techniques de décèlement, on découvre de nouvelles maladies où des cas d'infection latente d'emblée sont fréquents.

IV

L'Immunité anti-infectieuse stérilisante ou non stérilisante

Au sens médical, le terme d'immunité désigne la résistance que, dans les conditions naturelles, un organisme oppose à une maladie infectieuse ; en bref, d'après l'étymologie : l'exemption de maladie (*). On considère que l'immunité peut être innée, c'est-à-dire héritée, ou acquise au cours de la vie à la suite d'une maladie infectieuse. Or, sous le vocable d'immunité acquise, on confond deux catégories d'états réfractaires qu'on peut caractériser clairement aujourd'hui, donc distinguer. Cette distinction ne présente pas seulement l'avantage, d'ordre spéculatif, de décomposer les problèmes pour les mieux résoudre, comme le voulait Descartes ; elle offre encore un intérêt pratique immédiat pour la médecine préventive et pour la thérapeutique ; elle permet d'expliquer certains échecs du passé, et de prévoir les possibilités, les modalités et les limites de la vaccination prophylactique (**84**, **87**, **88**).

C'est d'après les rapports de la résistance acquise avec le cours des infections qui la provoquent qu'on y peut distinguer deux modalités : 1° une immunité post-infectieuse, succédant à l'infection aiguë et persistant longtemps après la guérison clinique et microbiologique; *c'est l'immunité vraie, stérilisante*, celle qui se manifeste habi-

(*) Nous devons à la grande obligeance du Pr A. Bachois les indications suivantes : le mot « immunité » (= exemption de charges) entré dans la langue française au XIIIe siècle, se trouve, avec son sens médical, dans le dictionnaire Littré, en 1863. Warlomont parle de l'« immunité » variolique dans une communication faite le 24 juin 1865 à l'Académie de Médecine de Belgique (*Bull.*, tome **8**, page 503), que cite un Rapport de Depaul paru dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, tome **31**, 1866, page 367. — On trouve également le mot « immunité » sous la plume de P. Ricord, en 1863 (*Lettres sur la syphilis*, 3e édit., 1863, p. 48, Baillière édit., Paris).

tuellement après les maladies infectieuses aiguës, cycliques (variole, scarlatine, etc.) ; 2° une immunité co-infectieuse, contemporaine de l'infection et cessant lorsque celle-ci a disparu ; c'est une *immunité non stérilisante*, qui a reçu le nom d'*immunité relative*. Elle est commune aux maladies qui, après un épisode plus ou moins aigu de première invasion, ou même parfois d'emblée, comportent un long stade métacritique d'infection chronique latente (**41**).

oOo

On trouve l'expression d'*immunité relative* sous la plume de PASTEUR, en avril 1881, à propos de l'immunité acquise contre le choléra des poules, qui est « variable avec l'intensité de virulence du virus qui frappe » (**43**, pp. 56, 59).

C'est Albert PLEHN qui, le premier, a employé, en 1901, l'expression *immunité relative* dans le sens d'immunité non stérilisante, lorsqu'il publia son étude du paludisme des Indigènes du Cameroun (**48**, pp. 1, 45, 69, 70). Ses observations cliniques l'ont conduit à désigner sous ce nom un état constaté chez ces Noirs. Ils ne souffrent d'accès franc de paludisme qu'à la suite de contaminations particulièrement intenses, répétées ; ils ne présentent d'ordinaire qu'un paludisme très bénin, souvent tout à fait abortif. A. PLEHN distingue nettement cette immunité relative de « l'immunité absolue que confèrent la rougeole, la typhoïde, la peste, la variole, etc. » (**49**, p. 43). Dans le sang des Indigènes en état d'immunité relative on ne trouve pas de parasites à l'examen microscopique (*Latenzperiode*). Les Européens immigrés, lorsqu'ils se sont soumis à une quininisation systématique, acquièrent une immunité relative contre le paludisme, analogue à celle que montrent les Indigènes.

oOo

La *démonstration expérimentale* de l'existence d'une forme d'immunité non stérilisante et l'explication de sa vraie nature furent apportées en premier lieu par Th. von WASIELEWSKI. Les expériences dont il a rendu compte sont peu nombreuses, mais leur plan est judicieux, et les commentaires en sont clairvoyants.

Il aborde la question, en 1901, dans un court passage d'une étude sur un paludisme aviaire, parue dans un périodique, et, plus longuement, en 1908, dans le chapitre, consacré au même paludisme, d'un livre sur les Protozoaires pathogènes, où l'on retrouve, à la fin d'une phrase, l'expression *immunité relative*, déjà employée par PLEHN en 1901, et qui a eu, depuis, une fortune méritée.

En raison de leur importance, nous reproduisons, ci-dessous, de longs passages de ces deux publications.

1. — *Recherches sur le paludisme aviaire*, 1901 (**109**, p. 84).

« L'inoculation de pinsons et de canaris avec des hémamibes d'Allemagne ont donné des résultats différents de ceux qu'avaient obtenus Koch avec des souches d'Italie (*) et Ruge avec des souches allemandes (**). Après un stade d'infection aiguë, on observait presque toujours une infection très chronique, avec des parasites très rares, plus facilement décelables par l'inoculation du sang à des oiseaux sains que par l'examen microscopique. Chez quelques animaux en expérience, on a pu trouver des parasites dans le sang encore 11 mois après l'inoculation, c'est-à-dire, pour la plupart d'entre eux, jusqu'à la mort. Des cas de maladie de courte durée, suivis d'une guérison complète et d'immunité, comme Koch en a décrits après l'inoculation de parasites d'Italie, n'ont pas été observés. En revanche, des animaux en état d'infection chronique, apparemment libres de parasites, n'ont pas présenté, lorsqu'on les a réinoculés, d'accès parasitaire aigu ; on a vu tout au plus quelques parasites ».

2. — *Résistance des animaux inoculés contre la plasmodiose*, 1908 (**110**, pp. 129 *et sq.*).

« Le petit nombre des oiseaux guéris, 7 en 6 ans, ne permit malheureusement pas d'étudier leur immunité.

« Je n'ai pu étudier l'effet d'une réinoculation que sur un petit nombre d'animaux, malades chroniques, qui, par moments, ne montraient pas de parasites dans le sang. Les douze animaux moururent tous de paludisme chronique, plus tardivement, il est vrai, pour la plupart, que les animaux de contrôle sains. Presque toujours aussi, au bout de cinq ou six jours, de rares plasmodies pouvaient être décelées dans leur sang, dont les parasites avaient été absents durant des semaines avant la réinoculation. Dans un seul cas, les parasites ont apparu seulement au 60ᵉ jour après l'inoculation. De même que l'évolution chronique de la première infection devait déjà faire conclure à une plus grande résistance chez tous ces animaux, de même on peut déduire de ces expériences que des animaux malades chroniques ne souffrent pas gravement de la réinoculation de fortes doses et qu'ils y succombent moins vite que les animaux témoins sains. Cette conclusion est en contradiction avec l'observation de Ross, qui communique que, par des piqûres de moustiques, il a pu infecter fortement quatre animaux qui jusqu'alors n'avaient montré que peu de parasites. Tant qu'on ne démontrera point, par un plus grand nombre d'expériences, que la réinfection par des sporozoïtes a un effet essentiellement différent de celle par inoculation de sang, je pourrais supposer que la teneur en parasites subissait, dans le sang des quatre moineaux, des variations qui n'étaient pas influencées par les piqûres de moustiques. Mes résultats publiés antérieurement et des observations confirmatives répétées depuis lors sont en faveur, me semble-t-il, de l'idée que certains sujets résistants peuvent surmonter l'infection mais qu'à part de rares exceptions, des parasites subsistent vivants dans leur sang pendant un temps relativement long. Si, dans la suite, on procède à des réinoculations chez de tels sujets, on ne devra pas s'attendre à voir apparaître chez eux les mêmes symptômes morbides que chez des animaux tout à fait sains. En premier lieu, ces animaux possèdent manifestement une résistance naturelle supérieure à la moyenne ; secondement, l'infection chronique a pour effet de provoquer le développement de tous les moyens de défense de l'organisme contre la pullulation des parasites, et ils entrent en action dès l'introduction de germes infectants nouveaux. La réunion de ces facteurs explique que le résultat de l'inoculation diffère de celui obtenu chez des animaux non préparés. Mais, attendu que les oiseaux anciens infectés ne sont pas à

(*) *Zeitschrift f. Hyg.*, **32**, 1899.
(**) *Centralbl. f. Bakt.*, I, **29**, n° 5, 1901.

l'abri d'un nouvel accès parasitaire, — soit que les anciens parasites pullulent à nouveau à la faveur des troubles causés par la réinoculation, — soit que les parasites nouveaux introduits par celle-ci se multiplient, même si c'est à un plus modeste degré que d'ordinaire, — il est permis, à mon avis, de parler tout au plus d'une immunité relative. La façon dont une immunité s'établit dans les infections à protozoaires n'est encore nullement éclaircie. [......] Sur ce terrain difficile, il nous faudra longtemps encore renoncer à des recherches exactes ».

oOo

L'étude expérimentale de l'immunité relative dans le paludisme à *P. relictum*, inaugurée par Wasielewski, fut reprise et développée par Edmond et Étienne Sergent. Ils avaient entrepris en 1901, en Algérie, la vérification de la découverte par Ronald Ross du rôle des moustiques dans la transmission du paludisme et instauré, en même temps que des études épidémiologiques et prophylactiques des paludismes humains dans le bled, des recherches de laboratoire, qui continuent en 1955, sur l'infection expérimentale des canaris par *Plasmodium relictum* et celle des pigeons par *Hæmoproteus columbæ*. Dans les recherches concernant la résistance acquise par les anciens infectés, ils emploient, à partir de 1909, l'expression « immunité relative ».

Ils cherchent à préparer des virus-vaccins vivants atténués, susceptibles de donner aux oiseaux une infection latente immédiate, sans passer par l'épreuve, toujours dangereuse, d'un accès aigu. C'est ce qu'ils appellent, en 1910 : donner une « immunité relative d'emblée » (**60**). Ils obtiennent un certain nombre de bons résultats avec un virus-vaccin fait de sporozoïtes tirés des glandes salivaires de moustiques et soumis à un vieillissement, — et avec du sang peu parasité, prélevé chez l'oiseau pendant l'incubation, stade latent. Mais les meilleurs résultats, très réguliers, sont donnés par un traitement quinique ménagé, administré à des canaris avant et après leur inoculation expérimentale (voir plus loin, en VII).

En 1917 (**67**), en 1918 (**68**), en 1921 (**71** — **72** — **73** — **74**), Edmond et Étienne Sergent rapportent des faits concordants relatifs à la résistance aux réinfections conférée par l'infection latente à *P. relictum*, tant qu'elle dure, et sur la réceptivité revenue dès que l'oiseau est déparasité.

En 1923, Étienne Sergent fait publier par son élève S. Mazza des observations, poursuivies dans son laboratoire, sur 1.700 canaris inoculés avec *P. relictum* de longues années auparavant. Parmi eux 70 % ont survécu à l'accès aigu et présenté une infection latente métacritique. Parmi ces survivants, le sang d'un oiseau inoculé 4 ans et 2 mois auparavant est encore infectant ; mais deux autres oiseaux inoculés 3 ans et 3 mois auparavant sont déparasités (isodiagnostic négatif) et, réinoculés, présentent une infection aussi grave que celle des témoins (**31**).

Enfin, en 1952, Edmond et Étienne Sergent résument les résultats généraux de 47 années d'expériences sur l'immunité relative contre le paludisme à *P. relictum*, poursuivies chez près de 6.000 canaris (**101** — **103**). 649 canaris inoculés avec *P. relictum* ont été observés durant toute leur

vie (longévité moyenne du canari, 7 ans). Trois sortes de techniques ont été employées : l'examen microscopique du sang circulant et des organes ; l'inoculation à des canaris neufs de un cinquième du volume total du sang ; l'inoculation de la masse totale du sang, additionnée du produit de broyage d'organes internes (c'est l'épreuve la plus sévère, qui donne les meilleurs résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs). Au total, 417 cas d'infection latente ont été observés chez des canaris inoculés depuis très longtemps, parfois depuis plusieurs années (61, 66 et 70 mois, dans trois cas). Mais la guérison parasitaire peut survenir très tôt (avant 10 mois, chez un canari). 77 canaris, qui avaient survécu à l'accès aigu, ont été réinoculés après des espaces de temps variés, allant jusqu'à 4 et 6 ans. Tous ont montré une résistance nette. Un 78ᵉ canari, réinoculé 3 ans et 10 mois après la primo-inoculation était redevenu sensible. L'état réfractaire persiste tant que dure l'infection latente métacritique, c'est-à-dire souvent jusqu'à l'extrême vieillesse de l'oiseau. Le parasite n'a pas perdu sa virulence pour l'hôte qui l'héberge ; l'immunité relative est entièrement le fait des réactions organiques du sujet parasité. La résistance conférée par la prémunition n'est pas renforcée par des réinoculations répétées.

Edmond et Etienne SERGENT observent les mêmes phénomènes d'immunité relative liée à l'existence d'une infection latente dans le paludisme des Colombins à *Hæmoproteus columbæ* (1914) et dans la trypanosomiase des dromadaires de l'Afrique du Nord (1919).

En 1914, ils rapportent l'histoire de deux pigeons, qu'ils infectent de paludisme à *Hæmoproteus columbæ* par la piqûre de *Lynchia maura* (dont ils ont montré le rôle dans la propagation de cette maladie). Ces deux pigeons conservent pendant quatre ans une infection latente. Après une nouvelle période de 4 ans, pendant laquelle les pigeons ne montrent dans leur sang aucun *Hæmoproteus*, ils sont réinoculés : tous deux s'infectent, ils n'avaient donc conservé aucune résistance et étaient redevenus réceptifs, après la guérison clinique et microbiologique de leur primo-infection (**63**).

En 1919, Edmond et Etienne SERGENT montrent que le debab, trypanosomiase des dromadaires nord-africains, présente également un stade latent métacritique conférant une immunité relative pendant laquelle ils sont réfractaires aux surinfections (**69**, p. 86).

oOo

En 1912, J. MOLDOVAN conclut également de ses observations que des canaris atteints de paludisme chronique à *Plasmodium relictum* résistent à une surinfection, mais que des canaris déparasités redeviennent réceptifs.

Dans une expérience, cinq canaris porteurs de parasites très rares dans leur sang sont réinoculés en même temps qu'un canari complètement guéri de sa première infection. Alors que les infectés chroniques ne présentent pas de surinfection, et continuent à ne montrer dans leur sang que des parasites très rares, le canari guéri prend une infection très grave, tout comme les témoins (**33**).

oOo

Ce sont donc des expériences effectuées sur des paludismes aviaires qui ont montré pour la première fois, par la méthode des inoculations expérimentales, que, dans certaines maladies infectieuses, la

résistance relative acquise à la suite de la guérison clinique dépend de la survie de parasites latents.

oOo

Des recherches de même ordre ont été effectuées plus tard par de nombreux expérimentateurs étudiant d'autres paludismes des oiseaux et des paludismes des singes.

oOo

Au cours des décennies postérieures à 1910, des chercheurs de divers pays mettent en évidence, dans un nombre croissant de maladies infectieuses, et, parmi elles, dans des affections graves et répandues, comme la syphilis et la tuberculose, l'absence d'une immunité vraie, stérilisante. Elles ne comportent qu'une immunité relative liée à l'existence d'une infection latente.

Les parasites qui causent des maladies à immunité relative appartiennent à tous les groupes microbiens : bactéries (tuberculose, brucelloses, etc.), — spirochétales (syphilis, fièvres récurrentes), — rickettsies (typhus exanthématique, rickettsioses animales), — ultravirus (herpès, poliomyélite, psittacose, etc.), — protozoaires (paludismes, piroplasmoses, trypanosomiases, coccidiose, etc.), — champignons inférieurs (mycoses), — et même des parasites non microbiens (helminthiases). On observe des maladies infectieuses à stades latents et à immunité relative chez les Vertébrés, chez les Insectes, chez les Végétaux.

V

Synonymes d'« Immunité relative », non stérilisante

La notion d'une résistance anti-infectieuse acquise, coïncidant avec l'existence d'une infection latente et cessant avec elle, a été exprimée par d'autres appellations que celle d'« immunité relative ».

oOo

Paul Ehrlich se contentait de dire : *immunitas non sterilisans* expression employée, après 1910, par un certain nombre d'auteurs : E. Martini, Martin Mayer, Friedrich Fülleborn. Elle est citée par H. Schlossberger (**57**).

oOo

Immunité d'infection, ou de surinfection.

Immunité d'infection. W. Kolle et R. Prigge décrivent, en 1929, l'immunité que l'on acquiert contre la tuberculose sous le nom de *Infektionsimmunität*. Cette forme d'immunité consiste en un état de résistance

contre une réinfection qui dure tant que sont présentes dans l'organisme les bactéries introduites par la première contamination ; elle disparaît lorsque ces bactéries sont totalement éliminées (**21**, p. 648).

— *Immunité d'infection.* H. SCHLOSSBERGER, 1929 (**57**).

— *Immunité d'infection.* En 1934, E. MARTINI emploie ce terme à propos du paludisme (**28**).

— *Immunité d'infection. (Durchseuchungsimmunität)* qui se développe sur le terrain de l'« infection muette ». Hans REITER, 1925 (**50**).

— *Immunité d'infection (Infection-immunity).* TOPLEY et WILSON décrivent, en 1929, l'*infection-immunity* qu'ils observent dans la fièvre récurrente, dans la syphilis, dans la tuberculose, au cours du stade d'infection latente.

— *Immunité de surinfection.* R. DEBRÉ et BONNET désignent sous le nom d'immunité de *surinfection* la résistance aux nouvelles infections liée à la présence de microbes agresseurs dans l'organisme (tuberculose, syphilis), — et sous le nom d'immunité de *réinfection* celle qui survit à la cessation de la maladie, comme dans la variole, par exemple (1927).

— *Immunité de surinfection.* W. GINGRICH, en 1932, conclut de ses expériences qu'une infection latente ou chronique de *P. relictum*, ou de *P. elongatum*, ou de *P. cathemerium* s'accompagne d'une immunité contre une surinfection par la même souche de parasites (**20**).

— *Immunité de surinfection.* H. W. MULLIGAN et J. A. SINTON constatent, en 1933, qu'une infection chronique ou latente par *P. knowlesi*, ou par une souche de *P. inui* var. *cynomolgi* semble conférer l'immunité contre les effets cliniques d'une surinfection par la même souche de parasites (**34**).

— *Résistance à l'infection (Durchseuchungsresistenz)*, PETRUSCHKY, 1928 (cité par R. KRAUS, **22**, p. 891).

— *Tolérance d'infection*, YORKE.

oOo

Immunité-tolérance.

— On trouve déjà l'expression de « tolérance relative » sous la plume de KELSCH et KIENER, 1889 (voir Edmond SERGENT, **102**).

— Proposée par F. MESNIL (**24**, p. 153). (Voir aussi Et. et Edm. SERGENT et A. CATANEI, **76**).

— PLEHN emploie le même terme.

oOo

Immunité partielle.

— H. SCHLOSSBERGER cite cette expression en 1929 (**57**).

— J. BORDET emploie, en 1920 (**5**), en 1927 (**6**), en 1934 (**7**), en 1939 (**5**), le terme d'immunité partielle. « On peut imaginer qu'un organisme infecté ne parvienne pas à guérir, mais se défende cependant avec une vigueur suffisante pour modifier l'évolution du mal en entravant dans une certaine mesure l'envahissement microbien. C'est précisément ce qu'on constate dans la plupart des maladies chroniques, telles la tuberculose, la syphilis [. . . .]. L'évolution morbide se transforme dans le sens d'une pullulation moindre du virus ou d'une tendance plus marquée à la localisation » (**7**, p. 542).

Immunité latente. H. SCHLOSSBERGER, 1929 (**57**).

Immunité concomitante.

Immunité labile. Cl. SCHILLING.

Immunité de dépression (Depressionsimmunität), MORGENROTH.

Chez des souris, l'inoculation d'un streptocoque peu virulent provoque une infection chronique qui les met à l'abri d'une surinfection par un streptocoque virulent. Cité par H. Schlossberger (**57**).

Immunité de compensation, Wassermann, 1929.

Lorsqu'un état d'équilibre s'établit entre les moyens de défense de l'organisme et les moyens agressifs du germe pathogène, il s'agit d'une sorte de « compensation » entre les forces du microbe et celles de son hôte. (Cité par H. Schlossberger, **57**).

Immunité des voies lymphatiques (*Lymphbahnimmunität.*), Weleminsky (Cité par R. Kraus, **22**).

oOo

En Afrique du Sud, on emploie depuis longtemps l'expression de « bétail salé » pour qualifier les bovins qui, ayant guéri d'une première atteinte de piroplasmose ou de trypanosomiase, résistent aux surinfections mais continuent à être un réservoir de virus. La même expression « salé » est usitée, dit E. Martini, pour les chiens guéris de piroplasmose (**30**, p. 415).

oOo

A. Le Dantec emploie, à propos du paludisme, pour exprimer l'idée de l'immunité, le terme d'*allergie*. Cette dénomination ne peut pas être retenue, car elle a été créée par Piaquet et elle continue d'être employée par les auteurs pour définir le phénomène suivant : un organisme qui a reçu une substance étrangère, vivante ou non, « réagit autrement » à la première pénétration de cette substance et aux pénétrations ultérieures. Le changement de la réaction est en plus ou en moins. Ce peut être soit une sensibilité plus grande à une deuxième introduction de la substance, dans le cas d'anaphylaxie, soit, au contraire, une réaction atténuée, dans le cas d'immunité relative (tuberculose, brucellose). Le terme d'allergie ne peut donc pas être employé pour désigner l'immunité relative elle-même (**79**, p. 888).

VI

La Prémunition

Les différentes expressions employées pour désigner une immunité non stérilisante, corrélative d'une infection latente, ont l'inconvénient de prêter à la confusion avec l'immunité vraie et de se plier fort mal aux exigences du langage courant. Dira-t-on, par exemple, d'un bovin infecté chronique de piroplasmose qu'il est « relativement immunisé » ou « immunisé-tolérant » ? Dira-t-on d'un vaccin antituberculeux, comme le BCG de Calmette et Guérin, qu'il immunise « tolérammment » ou « relativement » ? Ce serait commettre ou bien un affreux barbarisme ou bien jeter une sorte de suspicion sur la valeur protectrice du BCG, par la faute d'un adverbe ambigu. Au surplus, quand on parle de tolérance, on n'exprime qu'une partie du phénomène, l'accoutumance de l'organisme à l'infection, et on tait cette autre caractéristique essentielle qu'est la résistance aux

surinfections. Comme nous l'avons dit en 1927 (*), pour que la science reste une « langue bien faite », et pour des raisons de commodité, il est donc nécessaire de traduire par un vocable unique et clair, exact et précis, la notion complexe de l'immunité relative et de marquer par là les différences, considérables à tout prendre, qui la séparent de l'immunité proprement dite, stérilisante (**102**).

C'est pourquoi, nous basant sur nos recherches concernant les paludismes, les piroplasmoses, les trypanosomiases, les brucelloses à *B. melitensis*, les spirochétoses, nous avons proposé, en 1924, avec nos collaborateurs L. PARROT et A. DONATIEN, le terme de prémunition pour définir la sorte d'immunité qui est associée à un état d'infection latente (**77** — **80** — **87** — **88**). Prémunir signifie « munir par précaution, fortifier d'avance, mettre en garde contre », conformément à son étymologie : *prae* auparavant, *munire* (de *moenia*, murs de défense). Il y a sans doute une parenté, d'après M. BRÉAL et A. BAILLY (**) entre les mots *mûnus*, charge (d'où vient *immûnitâs*, exemption de charges) et *moenia* (d'où vient *prémunir*). L. CLÉDAT (***) indique que le latin *munire*, munir, est apparenté à *mûrus*, mur. La racine latine commune étant **moi**, mur, d'après R. GRANDSAIGNES D'HAUTERIVE (****).

Du point de vue du vocabulaire, le mot prémunition est le nom d'état qui correspond au mot immunité; le même mot prémunition est aussi le nom d'action qui correspond au mot immunisation. Le verbe prémunir correspond au verbe immuniser. On dit d'un virus-vaccin qu'il est prémunissant ou prémunitif, comme on dit d'un vaccin qu'il est immunisant (*****) (**86**).

Dès 1924, notre maître le Dr E. ROUX approuva sur-le-champ le terme de prémunition. Il en avait vu des exemples très nets au cours de ses recherches avec E. METCHNIKOFF sur la syphilis inoculée aux anthropoïdes. Les vaccins non-vivants ne conféraient aucune immunité tandis que les virus-vaccins atténués procuraient une certaine résistance.

A. CALMETTE écrit : « nous avons volontiers adopté [dès 1924] le mot de prémunition pour désigner plus explicitement cette forme spéciale d'immunité liée à la persistance de germes vivants dans les organes du sujet immunisé » (**10**).

De même, H. VALLÉE a employé dès le début le terme de prémunition (**107**).

oOo

(*) Edm. SERGENT, L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **5**, 4, déc. 1927, 469-474.

(**) *Dict. étymologique latin*, 6e éd., 1906, Hachette, édit., Paris.

(***) *Dict. étymologique de la Langue française*, Hachette, édit., Paris.

(****) *Dict. des Racines des Langues européennes*, 1949, Larousse, édit., Paris.

(*****) Par analogie avec « immunisant », on dit parfois « prémunisant ». Il y a tout avantage à employer le terme correct de « prémunissant ».

Le mot prémunition est de plus en plus employé, à l'étranger comme en France (*).

E. MARTINI se sert depuis 1935 des mots *Praemunition* et *praemunieren* pour désigner l'*immunitas non sterilisans* d'EHRLICH (**30**, pp. 411, 414, 415, 421, 528, 529). Ce sont ces termes *Praemunition* et *praemunieren* qu'il a employés dans une conférence donnée en 1941 à l'Académie de Médecine militaire (**29**). Depuis lors il les écrit *Prämunition* et *prämunieren*. C'est l'orthographe adoptée par les auteurs allemands, tels Franz DOFLEIN et Eduard REICHENOW (1949) (**15**, pp. 355, 540, 965). Voir aussi Otto PFLUGFELDER (**47**), et notre note (**83**). En anglais on écrit : *premunition* (par exemple **105**, p. 474) et *to premunish*. En italien : *premunzione*. En espagnol : *premunición*. En portugais : *premuniçao*. En tchécoslovaque : *premunice* (**102**).

oOo

Il est bon de préciser qu'un parasite qui vit à l'état latent chez son hôte au stade métacritique provoque, par le seul fait de sa présence, le maintien des mesures de défense contre l'agression éventuelle d'un autre parasite semblable. Si l'on inocule, à un organisme porteur de germes latents, un microbe virulent de même espèce, ce microbe virulent n'ajoute pas son action à celle du microbe latent. L'organisme hôte, tenu en alerte par le parasite latent, repousse l'agression. Nous avons exprimé en 1934 cette notion en écrivant : « la place reste au premier occupant ». « C'est ce qu'on pourrait appeler la loi de préséance » (**81** — **84**). En italien : *legge di precedenza* (Edmond SERGENT, 1937, **88**), (PAMPANA, 1944, **40**, p. 3).

oOo

Il y a des degrés dans la puissance des résistances acquises. On peut distinguer à cet égard trois catégories de prémunition : elle peut être raciale, générique ou spécifique. La prémunition est dite raciale ou homologue quand une souche microbienne ne confère de résistance très solide que contre elle-même. Elle est dite spécifique ou hétérologue quand une souche microbienne confère aussi une résistance contre une autre souche de la même espèce. LAVERAN et MESNIL ont fondé sur cette notion de la spécificité de la résistance aux réinoculations leur méthode d'identification des trypanosomes par les « inoculations croisées » (**84**, p. 297). On voit souvent une souche prémunir complètement contre elle-même (prémunition raciale)

(*) En 1935, Charles NICOLLE a voulu — sans succès — mettre en circulation deux barbarismes qu'il avait forgés : *prémunité* et *prémunisation*, auxquels il donnait la définition même du terme prémunition que nous avions proposé onze ans auparavant, en 1924. (Charles NICOLLE. — *Responsabilité de la Médecine*, 1935, 111 *et sq.*, F. Alcan, édit., Paris ; — *Rev. d'Immunol.*, **1**, 3, mai 1935, 269 ; — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, **24**, 3-4, juin 1935, 513).

et prémunir aussi, mais moins fortement, contre les autres souches de la même espèce (prémunition spécifique). Par exemple : la prémunition acquise contre une souche donnée de *Plasmodium vivax* (tierce bénigne) ne protège pas toujours entièrement l'individu prémuni contre d'autres souches de la même espèce *P. vivax* (**84**, p. 299) ; — la prémunition acquise contre une souche de trypanosome est moins marquée contre un trypanosome de même espèce, mais de souche différente (**84**, p. 297). Enfin, il existe une prémunition générique, c'est-à-dire une résistance conférée par une espèce contre une autre espèce du même genre. Exemple : *Anaplasma centrale*, espèce peu virulente, qui a été isolé par Arnold Theiler d'un bovin d'Afrique du Sud, prémunit non seulement contre lui-même mais contre une autre espèce du même genre : *Anaplasma marginale*, qui est extrêmement virulent.

oOo

Les maladies infectieuses qui ont provoqué, au cours d'une phase d'infection chronique, le phénomène de la prémunition, peuvent-elles parfois, après la guérison, conférer à l'organisme une immunité vraie ? (**84**, p. 299).

Sinton a employé le terme de *residual immunity* (immunité résiduelle) pour désigner l'immunité qui, à son avis, peut persister pendant un temps variable après la disparition des parasites de l'organisme (**13**, p. 238 — **104**).

Louis Parrot estime que l'existence de cette immunité résiduelle n'est pas prouvée et que l'on peut aussi bien penser à une prémunition résiduelle. En effet, écrit-il :

« la démonstration péremptoire de l'existence d'une prémunition chez un sujet qui résiste à une réinoculation résulte du décèlement de l'infection paludéenne qui la détermine. Or, il arrive que, faute de l'emploi opportun de tous les moyens de laboratoire (examen microscopique direct du sang, splénectomie, isodiagnostic, épreuves d'infection et de réinfection) nécessaires pour la révéler, l'infection latente passe inaperçue. On peut donc croire que le sujet infecté a radicalement guéri et, s'il résiste en outre à une réinoculation homologue, conclure erronément qu'à la prémunition a succédé chez lui un état d'immunité proprement dite... En fait, aucun expérimentateur n'a encore apporté, à notre connaissance, la preuve irréfutable d'une immunité palustre vraie secondaire ou « résiduelle », suivant l'expression de J. A. Sinton (**104**), consécutive à la prémunition. Au surplus, cette immunité secondaire supposée dure peu — généralement quelques mois, dit-on — en contraste avec l'immunité vraie dont on sait la longue persistance habituelle. En admettant qu'elle existe, c'est-à-dire qu'une courte période de résistance sans infection active prenne place entre la guérison microbiologique du sujet infecté et le retour de sa sensibilité aux réinoculations homologues, on est fondé à penser qu'elle correspond simplement au temps nécessaire à l'organisme pour éliminer, par le jeu de la phagocytose, les déchets, cytoplasmiques, nucléaires et pigmentaires, d'un parasitisme récemment éteint. Et puisque l'état réfractaire dépend alors de la présence actuelle d'éléments antigéniques dans l'économie, il s'agit là encore de prémunition, — d'une prémunition résiduelle » (**41**).

oOo

Etienne SERGENT a montré que, dans le paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum*, les parasites qui provoquent la prémunition chez l'hôte vertébré ne confèrent aucune prémunition à l'hôte invertébré : une infection plasmodique arrivée à son terme (stade de sporozoïtes) chez un moustique n'empêche aucunement l'évolution normale chez ce même moustique d'autres gamètes ingérés au moins 16 jours plus tard. Les *Culex* infectés ne sont pas prémunis contre une nouvelle contamination par des plasmodies ingérées 4 mois plus tard. Les *Culex* peuvent héberger même trois *Plasmodium relictum* d'âge différent évoluant en même temps (**95**, p. 298).

o()o

Si l'on veut prendre une vue d'ensemble du problème de l'immunité anti-infectieuse, on constate que la nature de l'immunité, soit stérilisante, soit non stérilisante, conférée par une atteinte de maladie infectieuse, dépend d'un caractère spécifique des microbes pathogènes : leur compatibilité ou leur incompatibilité avec l'organisme qu'ils attaquent. La vie de certains microbes pathogènes (par exemple ceux qui causent les maladies suivantes : rougeole, scarlatine, variole, varicelle, coqueluche, diphtérie, charbon) est incompatible avec la vie de l'organisme infecté : ils tuent ou ils sont tués. La victoire complète et rapide de l'organisme est le fruit d'un effort puissant des moyens de défense, qui aboutit à une production intense d'anticorps. Ces contrepoisons solubles dans les liquides organiques se répandent dans le corps entier. La modification [*Umstimmung* des Allemands (**57**)] qu'a subie l'organisme est telle, dans cette catégorie d'infections, qu'il continue, pendant un temps plus ou moins long, à élaborer des anticorps ; il reste ainsi armé durablement contre toute nouvelle agression de microbes de la même espèce : c'est l'« immunité active », qui est une propriété surtout humorale. « L'immunité active n'est que la continuation du processus de guérison », a écrit Jules BORDET.

Après la guérison, il y a donc, pendant quelque temps, surproduction par l'organisme d'anticorps qui restent inemployés. Le sang de convalescents ou, mieux, le sérum d'animaux hyperimmunisés au laboratoire, injecté à un malade atteint de la même maladie, apporte à ses moyens de défense le renfort d'anticorps tout préparés. Cette force de résistance d'emprunt est appelée « immunité passive ». Elle est à la base de la sérothérapie (**100**).

Lorsque l'organisme triomphe, la guérison suit immédiatement la fin de l'accès aigu : il n'y a pas d'infection latente métacritique.

Au contraire, la vie d'autres microbes pathogènes (par exemple ceux qui causent les maladies suivantes : paludismes, syphilis, tuberculose, brucelloses, spirochétoses, trypanosomiases, piroplasmoses) est compatible avec celle de l'organisme attaqué : l'accès de première invasion, s'il n'entraîne pas la mort de l'organisme, aboutit à une sorte de compromis, de « modus vivendi », entre le microbe et son

hôte, qui arrivent à se tolérer réciproquement (l'immunité relative). Il s'établit un équilibre vital entre le microbe et son hôte. Le parasitisme devient alors une sorte de symbiose, le parasite survit, au ralenti ; l'infection latente métacritique s'installe et ne cesse qu'à la longue.

Il y a lieu de signaler deux inconvénients de l'infection latente métacritique : elle peut se réveiller à la faveur d'un affaiblissement de l'organisme et causer des *rechutes* ; de plus, les porteurs de germes latents constituent un *réservoir de virus* qui peut être le point de départ, souvent méconnu, d'épidémies ou d'épizooties.

En ce qui concerne le porteur de germes lui-même, la guérison, n'étant pas la conséquence d'une réaction prompte et énergique de l'organisme, ne s'accompagne pas de la formation d'anticorps abondants. Pas de sérothérapie efficace (*). Lorsque l'infection latente métacritique s'achève, lorsque l'organisme est définitivement déparasité, l'immunité relative disparait : l'organisme est redevenu réceptif, une réinoculation peut provoquer une récidive.

Bref, l'immunité relative est un état réfractaire co-infectieux, l'immunité vraie un état réfractaire post-infectieux (**).

En conclusion, on peut résumer dans le tableau suivant les caractères distinctifs de l'immunité vraie stérilisante et de la prémunition ou immunité relative (**81**, p. 102).

Immunité vraie	**Prémunition**
Résistance complète acquise par un sujet qui, guéri cliniquement, est, en même temps, déparasité.	Résistance relative acquise par un sujet qui, guéri cliniquement, reste porteur de germes latents.
Empêche les *réinfections*.	Empêche les *surinfections* tant que le sujet reste porteur de germes, mais n'empêche pas les *réinfections* dès qu'il cesse de l'être.
Survit à la disparition des parasites.	Corrélative de la présence visible ou latente des parasites.
S'établit après la guérison.	Cesse à la guérison.
Est conférée par des vaccins tués.	Est conférée par des virus-vaccins vivants.
S'accompagne de la formation d'anticorps abondants après la guérison. D'où possibilité de la sérothérapie.	Ne forme pas d'anticorps abondants après la guérison. Pas de sérothérapie avec du sérum de guéris.
Conférée par des maladies cycliques.	Conférée par des infections chroniques.

(*) Il existe encore une troisième catégorie de maladies infectieuses : celles qui ne comportent ni immunité, ni prémunition. Elles sont dues à des bactéries pyogènes : par exemple, pneumocoque, streptocoque, staphylocoque, gonocoque.

(**) Edm. et Et. Sergent, L. Parrot et A. Donatien. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, **27**, 3, nov. 1933, 277-280.

Nous avons donc proposé, avec PARROT et DONATIEN, le vocabulaire suivant.

Nom d'état	*Immunité.* Etat réfractaire post-infectieux	*Prémunition.* Etat réfractaire co-infectieux.
Nom d'action	*Immunisation.* Acte par lequel on met l'organisme en état de résister à une *réinfection*, comme s'il s'était guéri d'une atteinte spontanée de la maladie considérée.	*Prémunition.* Acte par lequel on procure la résistance à la *surinfection*, à la faveur d'une infection chronique provoquée, bien tolérée.
	Immuniser. *Immunisé.* *Immunisant.*	*Prémunir.* *Prémuni.* *Prémunissant* ou *Prémunitif.*

En résumé, la prémunition (ou immunité relative) a pour caractères essentiels :

— la *tolérance* de l'organisme infecté à l'égard du virus infectant (tolérance se manifestant par un état d'*infection latente* chronique, qui n'est pas forcément un état morbide) ;

— la *résistance* de cet organisme infecté à toute contamination nouvelle par le même virus *l. s.* (résistance empêchant les *surinfections* au cours de l'infection latente, mais non pas les *réinfections* après la guérison de l'infection latente).

Et nous répéterons avec L. PARROT : « Pour donner un exemple concret des différences foncières qui séparent la prémunition de l'immunité vraie, on pourrait dire : on ne contracte plus la scarlatine — maladie à immunité vraie — *quand on l'a eue* ; on ne contracte plus le paludisme — maladie à prémunition — *quand on l'a et tant qu'on l'a* » (*).

VII

LA VACCINATION CONTRE LES MALADIES A PRÉMUNITION

Nous avons vu plus haut que les techniques de décèlement des infections latentes dans les organismes ayant survécu à une première atteinte d'une maladie infectieuse se sont peu à peu perfec-

(*) *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **12**, 2, juin 1934, 265.

tionnées. On ne se contente plus de la recherche microscopique du parasite dans le sang ou les organes. On y ajoute des inoculations expérimentales : d'une part, l'inoculation à un animal neuf et sensible de la plus grande quantité possible de sang et des portions d'organes du sujet en observation, — c'est-à-dire l'isodiagnostic ou épreuve d'infection ; d'autre part, l'inoculation à *ce* sujet en observation de microbes de la même espèce qui a causé la primo-infection, — c'est-à-dire l'épreuve de résistance (**72** — **73**).

On découvre, dans un nombre toujours croissant de maladies infectieuses, l'existence de stades d'infection latente, conférant la prémunition.

oOo

Peut-on utiliser, pour la prophylaxie des maladies à prémunition, les méthodes pastoriennes de vaccination ? Quand il s'agit d'affections entrant dans la catégorie des maladies à prémunition, vacciner, c'est, par définition, donner une infection latente. Pour désigner le vaccin prémunitif dont l'inoculation créera un parasitisme toléré, garant d'une mise en défense permanente contre l'attaque brusquée d'un parasite venant de l'extérieur, le terme pastorien de virus-vaccin convient bien. Dans une note sur l'atténuation des virus, PASTEUR écrivait, en 1881 : « Chercher à amoindrir la virulence par des moyens rationnels, c'est fonder sur l'expérimentation l'espoir de préparer avec des virus actifs, de facile culture dans le corps de l'homme ou des animaux, des virus-vaccins de développement restreint, capables de prévenir les effets mortels des premiers » (**42**). On réservera le terme de vaccin aux préparations dont l'inoculation donne l'immunité vraie stérilisante.

oOo

Le premier caractère d'un virus-vaccin est d'être un *virus vivant*, puisqu'il doit créer des porteurs de germes, tandis que l'immunité stérilisante, qui caractérise l'autre catégorie des maladies infectieuses, peut être procurée par l'inoculation de microbes tués ou d'anatoxines (**79**).

La question qui se pose est de faire courir le minimum de risques au sujet à qui on inocule un virus-vaccin vivant. L'idéal est par conséquent de lui procurer une *infection latente d'emblée*, qui lui évitera l'étape dangereuse de l'accès aigu de première invasion. Ce sera l'*acclimatement sans risques*.

oOo

La prémunition d'emblée peut être obtenue par différents procédés.

Nous passerons en revue, dans l'ordre chronologique, les recherches expérimentales de virus-vaccins prémunitifs réalisées jusqu'à présent.

Paludismes. — Des sporozoïtes extraits de glandes salivaires de moustiques et vieillis *in vitro* ont constitué un virus atténué prémunitif. Inoculés à des canaris, ils leur ont donné une infection latente à *P. relictum* qui les a prémunis d'emblée (Edmond SERGENT et Etienne SERGENT, 1910).

La même vaccination prémunitive a été obtenue (1923) par l'inoculation à des oiseaux d'un virus-vaccin composé d'un petit nombre de sporozoïtes vivants prélevés, au stade ultime de la sporogonie, dans les glandes salivaires et dans le reste de l'organisme des *Culex*. La dose optima était comprise entre 3/4 et 2/3 de corps broyés de *Culex* contaminés normalement (**60** — **68** — **74** — **75** — **76**).

Du sang prélevé à des canaris pendant l'incubation (stade latent procritique) a donné à des canaris une prémunition d'emblée (1921) (**71**).

Si l'on compare entre eux les deux sortes de vaccin antipaludique dont il vient d'être question, préparés contre un microbe qui subit une double évolution, l'une sporogonique chez le moustique, l'autre schizogonique chez l'oiseau, on constate que de meilleurs résultats ont été obtenus avec les sporozoïtes prélevés dans l'organisme de l'invertébré qu'avec les schizontes puisés dans le sang du vertébré.

Un procédé tout différent a été publié en février 1921 par Edmond et Etienne SERGENT. Leur étude expérimentale des paludismes aviaires leur avait montré que la quinine et ses dérivés agissaient sur *P. relictum* comme sur les paludismes humains, et ils avaient instauré la méthode d'essai, sur les canaris paludéens, des produits antipaludiques synthétiques, qui a été utilisée plus tard par SCHULEMANN pour son invention de l'atébrine et de la plasmoquine. Au cours de ces essais de remèdes, ils ont constaté que l'on obtenait la vaccination prémunitive des canaris contre *P. relictum* au moyen de virus atténués par une cure médicamenteuse non stérilisante. Exemple :

Chez 10 oiseaux, le traitement préventif par la quinine, donnée quotidiennement à la dose de 0 mg 7 pendant un temps égal à celui de la phase aiguë chez les témoins (de 10 à 30 jours), a empêché l'envahissement du sang périphérique par les parasites pendant cette période. L'infection sanguine recherchée au microscope est restée très faible ou nulle. Dans ce dernier cas, elle était latente d'emblée. Les mêmes doses de quinine, injectées ensuite tous les deux jours, ont continué à tenir en échec le virus, même lorsque l'oiseau subissait plusieurs réinoculations. L'immunité relative des sujets quininisés, qui les faisait résister aux surinoculations, persistait tant qu'ils prenaient de la quinine. Dès qu'on cessait le traitement, l'infection pouvait prendre le dessus, et la réceptivité était revenue.

Au contraire, les témoins non quininisés présentaient tous une infection aiguë, au cours de laquelle 30 % d'entre eux succombaient. L'invasion parasitaire de leur sang périphérique était intense du 9e au 14e jour après l'inoculation.

L'avantage de ce procédé de vaccination par un virus atténué grâce à un traitement non stérilisant est donc, pour l'individu, une prémunition, qui s'établit souvent d'emblée. L'avantage pour la

collectivité consiste en ce que les sujets quininisés, n'ayant jamais que des infections latentes, ne seront pas d'aussi dangereux réservoirs de virus que les témoins non quininisés, aux infections sanguines intenses (**72** — **73**).

Les recherches expérimentales sur le paludisme à *P. relictum* montrent enfin que les infections latentes d'emblée donnent une prémunition aussi solide que les infections latentes consécutives à un accès aigu (**81**).

En ce qui concerne les paludismes humains, A. Plehn avait remarqué, en 1901, au cours de son étude clinique du paludisme des Noirs des côtes du Cameroun, que les Européens immigrés qui prenaient de la quinine régulièrement, à titre prophylactique, acquéraient une prémunition semblable à celle que présentaient naturellement les Indigènes (**48**, pp. 45, 69). Bien plus tard, en 1933, S. P. James, s'inspirant d'observations cliniques analogues à celles d'Albert Plehn, a fait adopter par la Commission du Paludisme de la Société des Nations la proposition suivante : il est préférable de ne pas instituer, chez les paludéens destinés à vivre dans un pays d'endémie fiévreuse, un traitement énergique susceptible de déparasiter complètement les malades. Il est désirable en effet que, guéris cliniquement, ces malades conservent une infection latente prémunissante. La Commission du Paludisme conclut ainsi : « Il pourrait être extrêmement imprudent, dans certains pays impaludés (l'Afrique noire, par exemple), d'intervenir trop radicalement dans le processus naturel grâce auquel les Indigènes s'immunisent contre la maladie ». La Commission du Paludisme « recommande aux pays impaludés de se borner, sauf pour les collectivités placées dans des conditions spéciales, à fonder leurs services médicaux et sanitaires sur le principe que, en matière de lutte contre le paludisme, il faut viser à atténuer la gravité de la maladie et à réduire la mortalité, plutôt que de recourir aux mesures plus radicales qui s'imposent lorsqu'on poursuit l'élimination complète du parasite dans une région donnée » (**12**).

Cette technique consiste, en somme, à pratiquer une vaccination prémunitive au moyen d'un virus atténué par une cure médicamenteuse non stérilisante, procédé dont l'efficacité avait été démontrée par les expériences sur le paludisme aviaire à *Plasmodium relictum*.

Tuberculose. — Les expériences de Calmette et Guérin, commencées en 1906 sur des bovins, ont démontré pour la première fois qu'une seule contamination bacillaire peu intense détermine en général une infection qui reste bénigne et qui confère une résistance manifeste aux réinfections subséquentes. Calmette arrivait à cette conclusion que la tolérance durable des bovidés vis-à-vis de l'infection tuberculeuse est fonction de la présence dans l'organisme de ces animaux de bacilles vivants (**10**). En même temps il vérifiait le fait, déjà constaté par différents expérimentateurs, que

des bacilles tuberculeux morts ou dont le protoplasme a subi des altérations profondes n'ont qu'un pouvoir vaccinant très faible ou nul : ils ne sont donc pas utilisables pratiquement pour la vaccination prémunitive antituberculeuse (**9**, pp. 781 *et sq.*). CALMETTE réussit ensuite, avec son collaborateur GUÉRIN, à atténuer la virulence de bacilles de souche bovine en les cultivant pendant 13 années de suite dans un milieu de culture constitué essentiellement par de la bile de bœuf. Ces bacilles biliés avaient perdu tout pouvoir pathogène, et donnaient d'emblée une prémunition contre la contamination par des bacilles pathogènes. L'application à des êtres humains de la vaccination prémunitive par le virus-vaccin bilié de CALMETTE et GUÉRIN (vaccin BCG), généralisée en France et en Algérie depuis 1924, a répondu magnifiquement aux espoirs qu'on fondait sur elle.

Syphilis. — P. RICORD écrivait déjà, en 1863, que la syphilis « ne se doublait pas » (**52**, p. 492). La preuve cruciale de l'existence d'une prémunition dans la syphilis a été apportée par les recherches expérimentales de E. METCHNIKOFF et E. ROUX, effectuées à Paris sur des singes anthropoïdes. Ils montrèrent que des tréponèmes tués ne conféraient aucune résistance aux singes, mais que des microbes vivants les prémunissaient contre des inoculations virulentes (**32**).

E. METCHNIKOFF et E. ROUX ont constaté que l'on pouvait atténuer le virus syphilitique en lui faisant effectuer plusieurs passages par l'organisme de singes inférieurs (*rhesus*). Ils ont trouvé également un virus atténué chez un être humain, probablement contaminé par des singes. Mêmes résultats expérimentaux constatés chez des syphilitiques par leur élève Paul SALMON (**56**) et chez des anthropoïdes par A. NEISSER (**35**).

Depuis lors, les mêmes conclusions ont été tirées de nombreuses expériences sur la syphilis inoculée à des lapins, à des souris blanches. Des vues d'ensemble sur la prémunition dans la syphilis sont exposées par J. BORDET (**6** — **7**, p. 643) et par C. BRUCK (**8**, p. 162).

Brucelloses. — Les vétérinaires savaient depuis longtemps qu'un premier avortement dû au microbe de Bang mettait souvent les vaches à l'abri d'avortements ultérieurs. Th. ZAMMIT et Edmond SERGENT avaient observé qu'il en était de même pour les chèvres, réservoir de virus de la fièvre ondulante. Les bactériologistes ont donc cherché à vacciner vaches et chèvres contre *Brucella abortus* et *B. melitensis*. Les vaccins tués par l'éther ou par d'autres procédés se sont montrés inefficaces. Ce sont des virus-vaccins vivants, atténués par différents procédés, qui sont employés. ZAMMIT, pour atténuer une souche de *B. abortus*, la traite par le filtrat d'une culture vieille d'un mois et filtrée sur bougie Chamberland (1932). — W. E. COTTON, J. N. BUCK et H. E. SMITH expérimentent depuis 1915 des vaccins vivants avirulents, dont le premier porte le n° S 19. —

M. LISBONNE et G. ROMAN préparent avec la souche avirulente 112 de *B. abortus* un virus-vaccin qu'ils ont mis au point de 1939 à 1943.

Fièvres récurrentes. — Les spirochètes, qui passent par des phases invisibles chez l'homme et chez l'insecte vecteur (Edm. SERGENT et H. FOLEY, **58** — **59** — **61** — **62** — **64** — **65** — **66** — **94**), présentent de longues périodes de latence métacritique: A. CATANEI (**11**), André SERGENT (**93** — **96** — **97**). Les fièvres récurrentes n'ont pas donné lieu à des essais de vaccination prémunitive. Il y aurait lieu d'y penser, si éclataient de grandes épidémies meurtrières, comme celle qui a ravagé l'Europe orientale après la première guerre mondiale. Edmond SERGENT, V. GILLOT et H. FOLEY ont montré en 1911 que « des singes, infectés de spirochétose, traités par l'arsénobenzol, présentent de très bonne heure l'immunité contre une inoculation virulente ultérieure » (**61**).

Trypanosomiases. — LAVERAN et MESNIL écrivent en 1912 : « il y a lieu de distinguer entre la guérison clinique (retour de l'animal à la santé) et la guérison microbiologique, qui consiste dans la disparition complète du microbe envahisseur. L'animal peut paraître guéri alors que des microbes persistent dans son organisme. Il y a alors état de tolérance mutuelle entre l'organisme et le parasite ». Les auteurs ne citent pas d'essais de vaccination (**24**, p. 153).

En 1921, Edmond SERGENT et Etienne SERGENT ont proposé une méthode de vaccination prémunitive, au moyen d'un virus atténué par une cure médicamenteuse non stérilisante, des mehara des Compagnies sahariennes de méharistes, contre le debab, trypanosomiase qui est la principale maladie des dromadaires nord-africains. On pourrait inoculer de faibles doses de virus à des animaux aux pâturages, où ils se reposent pendant des semaines ou des mois, et couper l'accès aigu par une médication appropriée, par exemple l'association émétique atoxyl, — de façon à conférer la prémunition d'emblée, sans risques (**82**, p. 221).

Piroplasmoses. — Les piroplasmoses des différentes espèces animales offrent des types remarquables de maladies à prémunition, présentant de grandes ressemblances avec les paludismes. Elles constituent un vaste champ d'application des vaccinations prémunitives (**98**).

Au cours de leurs recherches approfondies sur les piroplasmoses bovines de l'Afrique du Nord (1912-1945), SERGENT, DONATIEN, PARROT et LESTOQUARD emploient, pour la vaccination contre la piroplasmose à *Piroplasma bigeminum* et contre la babésiellose, de faibles doses de virus-vaccins dont la virulence est mesurée au préalable. Leur vaccin prémunissant contre la theilériose bovine à *Theileria dispar* du bassin méditerranéen présente un caractère particulier. C'est une souche, dite « Kouba », qui s'est montrée naturellement très bénigne, dès son isolement, alors que la theilériose à *Th. dispar* est remarquable par sa gravité habituelle. La souche

« Kouba » a donc été adoptée comme virus-vaccin. Un autre virus-vaccin antipiroplasmique présente le caractère de conférer une prémunition générique et non seulement spécifique. C'est l'*Anaplasma centrale* isolé dans la nature par Arnold THEILER, qui s'est révélé avirulent d'emblée et qui vaccine contre une autre espèce du même genre : *Anaplasma marginale*, microbe hautement pathogène. Cette souche d'*A. centrale* est conservée à l'Institut Pasteur d'Algérie, conformément au désir exprimé par Arnold THEILER, et est tenue à la disposition des chercheurs ou des administrations qui en feraient la demande.

Typhus exanthématique. — L'hypothèse que H. ZINSSER émettait en 1934 pour expliquer la maladie de Brill, d'une très longue infection latente du typhus, est généralement admise. Comme l'ont montré A. DONATIEN et F. LESTOQUARD pour les rickettsioses animales, le typhus et les autres rickettsioses humaines sont des maladies à longue infection latente et à prémunition. Voir, à ce sujet, la thèse de G. PARROT, 1937 (*Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **15**, juin 1937, 188-213).

H. ZINSSER a préparé, en 1930, avec CASTAÑEDA, dans des expériences sur les cobayes, un vaccin efficace contre le typhus (souche européenne), en leur inoculant un vaccin composé de rickettsies formolées, obtenues de tissus de cobayes infectés (**111**).

G. BLANC, M. NOURY et M. BALTAZARD ont préparé à partir de 1935 un virus-vaccin antityphique prémunitif vivant, atténué par la bile, constitué par une suspension de rickettsies obtenues d'organes de cobayes infectés de typhus murin (**2** — **3**). Depuis 1938, ils délivrent un virus-vaccin bilié provenant de puces de rats infectés de typhus murin (**4**).

Paul DURAND et Paul GIROUD préparent, depuis 1939-1940, un vaccin antityphique non-vivant avec une suspension de rickettsies formolées provenant de poumons d'animaux infectés de typhus exanthématique par voie respiratoire (**17**).

H. R. COX, dont les premiers essais datent de 1938-39, délivre également un vaccin antityphique non-vivant, constitué par une suspension de rickettsies cultivées en embryons de poulet, et tuées par le phénol et le formol (**14**).

Les vaccins non-vivants DURAND-GIROUD et COX ont le caractère commun de conférer une résistance réelle, mais de faible durée : 6 mois environ chez l'homme. Cette brièveté de la résistance acquise vient sans doute de ce que le typhus n'est pas une maladie à immunité vraie stérilisante, mais une maladie à prémunition. Louis PARROT explique, par son hypothèse de la prémunition résiduelle (**41**), le fait qu'un vaccin non-vivant peut conférer un état de résistance de courte durée contre le typhus. Après l'inoculation du vaccin antityphique non-vivant, il faut un certain temps à l'organisme pour résorber les reliquats d'antigènes existant dans les rickettsies tuées. La réaction de l'hôte à ce résidu d'antigènes le met en état de pré-

munition. On peut supposer qu'en milieu contaminé les vaccinés par un vaccin non-vivant qui, de ce fait, résistent pendant quelques mois aux contagions naturelles, contractent durant ce laps de temps, dans la nature, une infection latente qui leur procure une véritable prémunition.

Ultravirus. — La vaccination contre la rage, première maladie à ultravirus connue, offre l'unique exemple d'un vaccin que l'on inocule pendant l'incubation de la maladie qui menace le sujet, c'est-à-dire au cours de l'infection latente procritique. Le virus-vaccin, dans la méthode originelle de Pasteur et de ses collaborateurs Roux, Chamberland et Thuillier, était la moelle épinière de lapins enragés, dont le virus était atténué par la dessiccation (**44** — **45**, pp. 553-688). D'autres virus-vaccins sont préparés avec des cerveaux traités par des antiseptiques, en particulier par l'acide phénique.

Les travaux de nombreux chercheurs font connaître depuis quelques années un nombre grandissant de maladies de l'homme, des animaux, des insectes et des végétaux, dues à des ultravirus. Ces travaux font aussi découvrir de plus en plus l'existence, dans les maladies à ultravirus, de stades d'infection latente prolongée coïncidant avec un état de résistance, de prémunition : herpes, grippe, poliomyélite, psittacose, etc. Des essais de vaccination sont en cours en plusieurs pays contre la poliomyélite, soit avec des virus-vaccins vivants (G. Blanc), soit avec des vaccins non-vivants (Salk, P. Lépine). — Joseph Fortner et Pfaffenberg ont pu vacciner des souris contre la psittacose avec un virus-vaccin vivant, qui donne parfois une infection latente d'emblée ; ils ont vu qu'un vaccin où l'ultravirus était tué par le formol ne conférait qu'une résistance très faible (**18**).

oOo

Les sujets prémunis par un virus-vaccin qui leur donne une infection latente sont, par définition, des porteurs de germes, des réservoirs de virus. Ils peuvent donc, dans certaines conjonctures extérieures, être le point de départ d'épidémies ou d'épizooties. L'idéal est par conséquent de préparer des virus-vaccins qui, bien que vivants, ne soient pas contagieux dans les conditions naturelles. Cet idéal peut être réalisé de plusieurs façons. Ainsi le BCG, la preuve en est faite, est une souche atténuée d'une façon définitive, qui ne peut pas devenir virulente. Autre exemple, concernant l'hémocytozoaire *Theileria dispar*, agent de la plus meurtrière des piroplasmoses bovines subtropicales, qui est transmise par la piqûre de la tique *Hyalomma mauritanicum*, chez laquelle s'effectue l'évolution sexuée du parasite. Or nous avons isolé de cas d'infection naturelle des souches qui, après plusieurs passages de bovin à bovin effectués par inoculation de sang de malades, ont perdu la propriété de produire des gamétocytes. Elles ne se perpétuent plus

que par schizogonie dans le sang des sujets inoculés successivement. Par conséquent, ces souches constituent des virus-vaccins insignes qui procurent la prémunition, sans que les animaux vaccinés, porteurs de schizontes, mais non de gamétocytes, soient capables d'infecter les tiques (**98**).

oOo

On observe, chez les sujets prémunis que la contamination atteint à nouveau, tous les intermédiaires entre l'accès franc et la « latence d'emblée » du contage. D'ordinaire, la réaction causée par la surinfection est bénigne et marquée par la suppression de l'accès clinique, en particulier de l'accès fébrile (*). On ne peut connaître l'accès parasitaire que s'il est révélé par l'examen microscopique, ou par l'ensemencement dans des milieux de culture appropriés, ou par l'inoculation expérimentale à des sujets neufs et réceptifs. Si nous n'utilisions pas ces techniques de laboratoire, l'accès parasitaire passerait inaperçu. Le perfectionnement des techniques d'examen abaisse progressivement le seuil au-dessous duquel l'infection latente reste occulte.

Nous dénommons : *accès de prémunis* ces accès avortés que souvent une nouvelle contamination provoque chez des sujets vaccinés par une première atteinte ou par un virus-vaccin (**89** — **92**).

Il est loisible de penser que, suivant les cas, l'accès très faible et très court qu'une nouvelle attaque microbienne peut provoquer chez un prémuni est dû soit aux parasites latents « réveillés » à la faveur des troubles causés par la réinoculation, — soit à la multiplication modérée et transitoire des parasites agresseurs tenus en échec.

En bref, le caractère essentiel des accès de prémunis est d'être moins graves que l'accès de primo-infection. Si l'état réfractaire aux surinfections conféré par la vaccination prémunitive n'est pas absolu, mais seulement relatif, le résultat de la vaccination n'en est pas moins utile.

Pasteur a écrit, en avril 1881 : « Pour préserver des atteintes des maladies virulentes, il n'est pas indispensable de placer l'économie dans des conditions d'immunité absolue mais seulement relative » (**43**, p. 59).

Institut Pasteur d'Algérie.

(*) Dans la fièvre récurrente, l'accès des sujets prémunis qui sont contaminés à nouveau présente un aspect particulier : les rechutes, qui constituent le caractère essentiel de la maladie, manquent. Edmond Sergent et H. Foley ont observé que six individus qui avaient été atteints en 1908 de fièvre récurrente ont présenté, six mois plus tard, une récidive de la maladie au cours d'une nouvelle épidémie. Ces secondes atteintes ont revêtu un type clinique particulier, caractérisé par l'apparition d'un accès unique sans rechute, alors que dans les premières atteintes de fièvre récurrente l'accès aigu est habituellement suivi d'une, deux, trois, exceptionnellement quatre rechutes (**65** — **82**, p. 141).

BIBLIOGRAPHIE

(1). H. Bernheim. — *Dict. encycl. des Sc. médic.*, 1877, Asselin, Masson, édit., Paris. (Au mot contagion).

(2). G. Blanc, M. Noury et M. Baltazard. — *C. R. Acad. Sc.*, **201**, 9 déc. 1935, 1.226.

(3). G. Blanc, M. Noury et M. Baltazard. — *Bull. Acad. Méd.*, **116**, 7 juill. 1936, 33-37.

(4). G. Blanc et M. Baltazard. — *C. R. Acad. Sc.*, **207**, 1938, 547-548. — *Arch. Inst. Pasteur du Maroc*, **2**, 1941, 445.

(5). J. Bordet. — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*, 1re édit., 1920, 720 p., Masson, édit., Paris; 2e édit., 1939, 880 p., Masson, édit., Paris.

(6). J. Bordet. — *Bactériologie. Parasitologie. Infection et Immunité.* 1927, 318 p., Lamertin, édit., Bruxelles.

(7). J. Bordet. — *In : Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. 7, *Sang et Lymphe. Réactions d'immunité*, 2e édit., 1934, 517-645, Masson, édit. Paris.

(8). C. Bruck. — *In : Hdb. d. Pathog. Mikroorg.*, **7**, 1re part., 3e édit., 1930, 1-752, Fischer, édit., Iéna.

(9). A. Calmette. — *Bull. Inst. Pasteur*, **9**, 18, 30 sept. 1911, 777-785.

(10). A. Calmette. — *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Etude biologique et expérimentale. Vaccination préventive*, 4e édit., revue par A. Boquet et L. Nègre, 1936, 1.024 p., Masson, édit., Paris.

(11). A. Catanei. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **16**, 6, 13 juin 1923, 392-394. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **1**, 4, déc. 1923, 618-620.

(12). Commission du Paludisme de la Société des Nations. — 3e Rapport Général. *Bull. trim. Org. d'Hyg.*, **2**, 2, juin 1933, 300-302.

(13). Commission du Paludisme de la Société des Nations. — *Bull. Org. d'Hyg.*, **9**, 2, 1940, 139-262.

(14). H. R. Cox. — *Science*, **94**, 2444, 31 oct. 1941, 399-403.

(15). F. Doflein et E. Reichenow. — *Lehrbuch der Protozoenkunde*, 6e édit., 1949, Fischer, édit., Iéna.

(16). Dorland. — *The American illustrated medical Dictionary*, 22e édit., 1951.

(**17**). P. DURAND et P. GIROUD. — *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, **29**, I, mars 1940, 25-52.

(**18**). J. FORTNER. — *Bull. Off. intern. Hyg. publ.*, **28**, avril 1936, 683-687.

(**19**). GARNIER et DELAMARE. — *Dict. des termes techniques de médecine*, 16ᵉ édit., 1945, Maloine, édit., Paris.

(**20**). W. GINGRICH. — *Jl Preventive Med.*, **6**, 3, mai 1932, 197-246.

(**21**). W. KOLLE et R. PRIGGE. — *In : Hdb. d. Pathog. Mikroorg.*, **1**, 1ʳᵉ part., 3ᵉ édit., 1929, 607-662, Fischer, édit., Iéna.

(**22**). R. KRAUS. — *In : Hdb. d. Pathog. Mikroorg.*, **5**, 2ᵉ part., 3ᵉ édit., 1928, 887-918, Fischer, édit., Iéna.

(**23**). A. LAVERAN. — *Traité du Paludisme*, 2ᵉ édit., 1907, 622 p., Masson, édit., Paris.

(**24**). A. LAVERAN et F. MESNIL. — *Trypanosomes et Trypanosomiases*, 2ᵉ édit., 1912, 999 p., Masson, édit., Paris.

(**25**). LITTRÉ. — *Dict. de la Langue française*, 1863-1872.

(**26**). LITTRÉ et ROBIN. — *Dict. de Méd.*, 1878.

(**27**). J. MARMORSTON. — *Jl Infect. Dis.*, **56**, mars-avril 1935, 142-152.

(**28**). E. MARTINI. — *Zentralbl. f. d. gesamte Hyg.*, **31**, 1934, 378-382.

(**29**). E. MARTINI. — *Epidemiologie der Malaria*, p. 5 *et passim*. Conférence imprimée à Berlin en 1941 par le Tropenmedizinisches Institut der Militärärztlichen Akademie, Non mise dans le commerce.

(**30**). E. MARTINI. — *Lehrb. d. medizin. Entomologie*, 4ᵉ édit., 1952, Fischer, édit., Iéna.

(**31**). S. MAZZA. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **1**, 4, déc. 1923, 609-611.

(**32**). E. METCHNIKOFF et E. ROUX. — *Ann. Inst. Pasteur*, **18**, janv. 1904, 1-6 ; — **18**, nov. 1904, 657-671 ; — **19**, nov. 1905, 673-698 ; — **20**, oct. 1906, 785-800.

(**33**). J. MOLDOVAN. — *Centralbl. f. Bakt.*, I, Orig., **66**, f. 1, 24 août 1912, 105-110.

(**34**). H. W. MULLIGAN et J. A. SINTON. — *Malaria Survey of India*, **3**, 3, juin 1933, 529-568.

(**35**). A. NEISSER. — *Deutsche mediz. Wochenschr.*, nᵒ 38, 15 sept. 1904, 1.369-1.373 ; — nᵒ 39, 22 sept. 1904, 1.431-1.434.

(**36**). Charles NICOLLE et Charles LEBAILLY. — *C. R. Acad. Sc.*, **168**, 15, 14 avril 1919, 801 ; — *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, **11**, juin 1919, 1.

(**37**). Charles NICOLLE. — *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, **14**, 2, avril 1925, 149-212.

(38). M. NIELLY. — *Dict. encycl. des Sc. médic.*, 1889, Asselin, Masson, édit., Paris. (Au mot infection).

(39). NYSTEN. — *Dict. de Méd.*, 1858.

(40). E. J. PAMPANA. — *Epidemiologia della Malaria*, 1944, Editrice Nazionale, Rome.

(41). L. PARROT. — *C. R. Acad. Sc.*, **240**, 25, 13 juin 1955, 2.457-2.459. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 3, sept. 1955, 223-225.

(42). PASTEUR. — *C. R. Acad. Sc.*, **92**, 28 févr. 1881, 429-435. — *Œuvres de Pasteur*, **6**, 1933, 332, Masson, édit., Paris.

(43). PASTEUR. — *Œuvres*, **7**, 1939, 666 p., Masson, édit., Paris.

(44). PASTEUR. — *C. R. Acad. Sc.*, à partir du 30 mai 1881, **92**, 1.259. — *Bull. Acad. Méd.*, à partir du 31 mai 1881, 2ᵉ sér., **10**, 717.

(45). PASTEUR. — *Œuvres*, **6**, 1933, 906 p., Masson, édit., Paris.

(46). PASTEUR. — *C. R. Acad. Sc.*, **95**, 11 déc. 1882, 1.187-1.192. — *Bull. Acad. Méd.*, 2ᵉ sér., **11**, 12 déc. 1882, 1.440-1.445. — *Œuvres de Pasteur*, **6**, 1933, 577, Masson, édit., Paris.

(47). O. PFLUGFELDER. — *Zooparasiten und die Reaktionen ihrer Wirtstiere*, 1950, 198 p., Fischer, édit., Iéna.

(48). A. PLEHN. — *Weiteres über Malaria. Immunität und Latenzperiode*, 1901, 82 p., Fischer, édit., Iéna.

(49). A. PLEHN. — *Die Malaria der afrikanischen Negerbevölkerung, besonders mit Bezug auf die Immunitätsfrage*, 1902, 52 p., Fischer, édit., Iéna.

(50). H. REITER. — *Deutsche Mediz. Wochenschr.*, **51**, 27, 3 juill. 1925, 1.102-1.103.

(51). H. REITER. — *Klin. Wochenschr.*, **7**, 46, 11 nov. 1928, 2.181-2.182.

(52). P. RICORD. — *Lettres sur la syphilis*, 1863, 558 p., Baillière, édit., Paris.

(53). G. ROGER. — *In : Nouveau Traité de Médecine*, **1**, 1920, 1-98, Masson, édit., Paris.

(54). J. ROSTAND. — *Rev. Paris*, nov. 1954.

(55). O. ROTH. — *Terminologia clinica*, 1878.

(56). P. SALMON. — *C. R. Soc. Biol.*, **62**, 16 févr. 1907, 254.

(57). H. SCHLOSSBERGER. — *In : Hdb. d. Norm. u. Pathologischenphysiologie*, **13**, 1929, 508-649.

(58). Edmond SERGENT et H. FOLEY. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **1**, 3, 11 mars 1908, 174-176.

(59). Edmond SERGENT et H. FOLEY. — *Ann. Inst. Pasteur*, **24**, mai 1910, 337-375.

(60). Étienne SERGENT et Edmond SERGENT. — *C. R. Acad. Sc.*, **151**, 1er août 1910, 407.

(61). Edmond SERGENT, V. GILLOT et H. FOLEY. — *C. R. Soc. Biol.*, **70**, 24 juin 1911, 1.039-1.040.

(62). Edmond SERGENT, V. GILLOT et H. FOLEY. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **4**, 12 juillet 1911, 438-440.

(63). Edmond SERGENT et M. BÉGUET. — *C. R. Soc. Biol.*, **77**, 6 juin 1914, 21-23.

(64). Edmond SERGENT et H. FOLEY. — *C. R. Acad. Sc.*, **158**, 22 juin 1914, 1.926-1.928.

(65). Edmond SERGENT et H. FOLEY. — *C. R. Soc. Biol.*, **77**, 4 juill. 1914, 261-263.

(66). Edmond SERGENT et H. FOLEY. — *C. R. Acad. Sc.*, **159**, 6 juill. 1914, 119-122.

(67). Etienne SERGENT et Miss H. HEMPL. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **10**, 7, 11 juill. 1917, 550-552.

(68). Edmond SERGENT et Etienne SERGENT. — *Ann. Inst. Pasteur*, **32**, août 1918, 382-388.

(69). Edmond et Etienne SERGENT et A. LHÉRITIER. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **12**, 2, 12 févr. 1919, 86-90.

(70). Etienne SERGENT. — *C. R. Soc. Biol.*, **83**, 17 juill. 1920, 1.063-1.064.

(71). Etienne et Edmond SERGENT. — *C. R. Acad. Sc.*, **172**, 31 janv. 1921, 296-298.

(72). Etienne et Edmond SERGENT. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **14**, 2, 9 févr. 1921, 72-77.

(73). Etienne et Edmond SERGENT. — *Ann. Inst. Pasteur*, **35**, 2, févr. 1921, 125-141.

(74). Edmond et Etienne SERGENT. — *Arch. Inst. Pasteur Afr. Nord*, **1**, mars 1921, 1-32.

(75). Etienne et Edmond SERGENT et A. CATANEI. — *C. R. Acad. Sc.*, **177**, 30 juill. 1923, 364-366.

(76). Etienne et Edmond SERGENT et A. CATANEI. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **1**, 3, sept. 1923, 264-269.

(77). Edmond SERGENT, L. PARROT et A. DONATIEN. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **17**, janv. 1924, 37-38.

(78). Edmond SERGENT, A. DONATIEN, L. PARROT, F. LESTOQUARD, Edm. PLANTUREUX. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **5**, 3, sept. 1927, 245-468.

(79). Edmond SERGENT. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **22**, 10, 1929, 887-895.

(80). Edmond SERGENT, L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. — *Presse médic.*, **39**, 96, 2 déc. 1931, 1.765-1.766.

(81). Edmond et Etienne SERGENT et A. CATANEI. — *Ann. Inst. Pasteur*, **53**, 2, août 1934, 101-119.

(82). Edmond SERGENT. — *Notice sur l'Institut Pasteur d'Algérie*, **1**, 1934, 374 p., Alger ; **2**, 1949, 619 p., Alger.

(83). Edmond SERGENT, L. PARROT et A. DONATIEN. — *Medizinischen Welt.*, **9**, 12, 23 mars 1935, 411.

(84). Edmond SERGENT et L. PARROT. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **13**, 3, sept. 1935, 279-319.

(85). Edmond SERGENT et L. PARROT. — *Ann. Inst. Pasteur*, **55**, 4, oct. 1935, 385-401.

(86). Edmond SERGENT. — *Riv. di Malariol.*, **14**, 3, 1935 (suppl.), 1-25. — *Rev. colon. de Méd. et de Chirurgie*, 15 janvier et 15 février 1935, 2-8 et 46-52.

(87). Edmond SERGENT. — *Proc. 2nd Internat. Congress microbiol.*, Londres, 25 juillet - 1er août 1936. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **14**, 4, déc. 1936, 413-417.

(88). Edmond SERGENT. — *Riv. di parassitol.*, **1**, 2, avril 1937, 99-105.

(89). Edmond SERGENT. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **15**, 2, juin 1937, 139-141. — *Riv. di parassitol.*, **15**, 4 oct. 1954, 651.

(90). Edmond SERGENT. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **16**, 1, mars 1938, 3-6.

(91). André SERGENT (*in memoriam*). — *Ann. Inst. Pasteur*, **61**, 3, sept. 1938, 217-254.

(92). Edmond SERGENT et L. PARROT. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **16**, 3, sept. 1938, 315-317.

(93). André SERGENT (*in memoriam*). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **16**, 4, déc. 1938, 403-450.

(94). Edmond SERGENT et H. FOLEY. — *Exposé des recherches faites à l'Institut Pasteur d'Algérie sur la fièvre récurrente de 1907 à 1914*, 1 broch. de 8 p., Typo-Litho, Alger, 1939.

(95). Etienne SERGENT. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **18**, 3, sept. 1940, 295-298.

(96). André SERGENT (*in memoriam*) et Mlle H. RICHARD. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **20**, 4, déc. 1942, 293-297.

(97). Edmond SERGENT. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **23**, 4, déc. 1945, 245-248.

(98). Edmond SERGENT, A. DONATIEN, L. PARROT et F. LESTOQUARD (*in memoriam*). — *Etudes sur les piroplasmoses bovines*, 1945, 816 p., Institut Pasteur d'Algérie, Alger.

(99). Edmond SERGENT. — *Bull. Acad. Méd.*, **131**, 11-12, 25 mars 1947, 209-212.

(**100**). Edmond Sergent. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **26**, 2, juin 1948, 91-104.

(**101**). Edmond Sergent et Etienne Sergent (*in memoriam*). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **28**, 1, mars 1950, 1-66.

(**102**). Edmond Sergent. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **28**, 4, déc. 1950, 429-440.

(**103**). Edmond Sergent et Etienne Sergent (*in memoriam*). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **30**, 3, sept. 1952, 203-239.

(**104**). J. A. Sinton. — *Proceed. Roy. Soc. Med.*, **31**, 11, 1938, 1.298-1.302.

(**105**). N. H. Swellengrebel. — *Trans. Roy. Soc. trop. Med. a. Hyg.*, **43**, 5, mars 1950, 445-476.

(**106**). J. Thomas. — *A comprehensive medical Dictionary*, 1877.

(**107**). H. Vallée, P. Rinjard et M. Vallée. — *C. R. Acad. Sc.*, **199**, 20, 12 nov. 1934, 1.074-1.076.

(**108**). H. Vallée. — *Bull. Acad. Méd.*, **130**, 10, 12 mars 1946, 171-172.

(**109**). Th. von Wasielewski. — *Arch. f. Hyg.*, **41**, 1, 1901, 68-84.

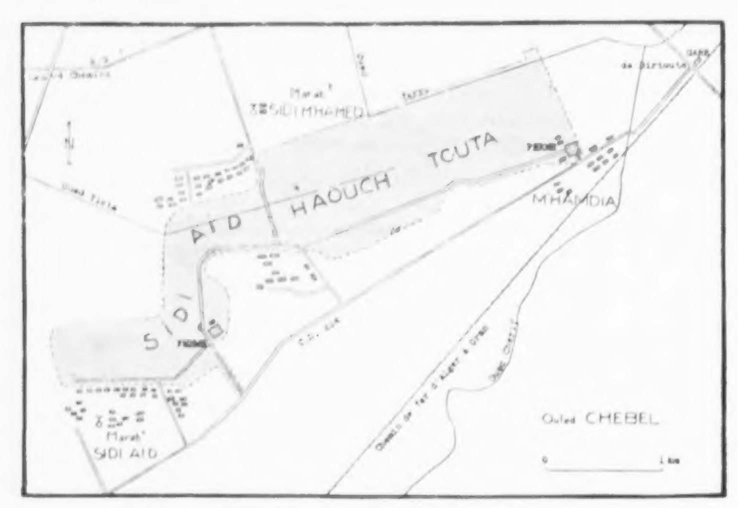
(**110**). Th. von Wasielewski. — *Studien und Mikrophotogramme zur Kenntniss der pathogenen Protozoen*, 2 fascicules, A. Barth, édit., Leipzig, 2e fascicule 1908, pp. IV-175.

(**111**). H. Zinsser et M. Ruiz Castañeda. — *Jl exper. Medicine*, **53**, 3, 1 mars 1931, 325.

LES INDICES ENDÉMIQUES PALUSTRES DANS LE VOISINAGE DE LA STATION EXPÉRIMENTALE DU MARAIS DES OULED MENDIL EN 1955 (1)

par E. Collignon et M. Juillan

Les enquêtes ont été effectuées au printemps et à l'automne 1955, comme les années précédentes, dans la région de la Mitidja qui constituait autrefois le marais dit des « Ouled Mendil », et dans son voisinage immédiat.



Plan de la Station expérimentale
du Marais des Ouled Mendil et de ses abords.

Les populations ont peu varié de nombre. Haouch Touta comprend toujours les mêmes familles de petits propriétaires adonnés à la culture maraichère. Haouch Sidi Aid a diminué d'importance, sur le

(1) Pour l'année 1954 et les années précédentes voir : *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, **33**, 1, mars 1955, 45-47.

Reçu pour publication le 15 novembre 1955

territoire de la commune de Boufarik. Le sol, resté longtemps à l'état de terrain de parcours, est maintenant cultivé et un certain nombre de gourbis ont disparu. La partie de ce Haouch, située sur le territoire de la commune de Birtouta, a vu, par contre, des installations nouvelles qui compensent les départs observés du côté ouest.

Les tableaux suivants donnent l'indice splénique et l'indice splénométrique relevés au printemps (26 et 27 avril) et à l'automne (8 et 9 novembre).

Fractions	Printemps 1955 (26 et 27 avril)					Automne 1955 (8 et 9 novembre)				
	Nombre d'enfants examinés	Nombre de grosses rates	Indice splénique	Dimensions de la rate hypertrophiée moyenne	Indice splénométrique	Nombre d'enfants examinés	Nombre de grosses rates	Indice splénique	Dimensions de la rate hypertrophiée moyenne	Indice splénométrique
Haouch Touta (2 groupements)	119	0	—	—	—	111	0	—	—	—
M'Hamdia	25	0	—	—	—	31	0	—	—	—
Sidi Aid	113	3	2,7 %	1	2,7	176	4	2,2 %	1	2,2
Totaux	**257**	**3**	**1,1 %**	**1**	**1,1**	**318**	**4**	**1,2 %**	**1**	**1,2**
Station expérimentale	**20**	**0**	—	—	—	**18**	**0**	—	—	—

Les indices sont restés très bas. Il n'y a pas eu d'apport de virus en 1955. L'extension de l'assainissement antipaludique de la Mitidja éloigne le danger qui résultait autrefois des visites entre familles et des installations nouvelles.

L'entretien des drainages dans la Station expérimentale assure l'écoulement des eaux. Les plantations d'eucalyptus font disparaître l'humidité superficielle d'un bas-fond resté inaccessible au colmatage. Le chevelu des racines facilite l'infiltration des eaux dans un sol rendu perméable ; il pompe ensuite, sans arrêt, dans le réservoir humide constitué en profondeur. Les eaux superficielles n'ont eu, au printemps, qu'une durée éphémère, trop courte pour assurer le développement des larves d'anophèles. Elles n'ont réapparu nulle part au cours de l'année et, en novembre, à l'enquête d'automne, l'oued Terro, l'oued Tleta et les fossés draineurs étaient encore à sec.

Cette suppression du foyer d'anophélisme constitué autrefois par le marais bénéficie à l'ensemble de la population de cette région de la Mitidja. L'absence de transmission et d'apport de germes ont maintenu, en 1955, le réservoir de virus à un niveau très bas.

Des surprises restent cependant possibles au cours des années à venir, soit par des conditions climatiques anormales, soit par des apports de germes inattendus.

Institut Pasteur d'Algérie.

CITELLUS CITELLUS
ANIMAL DE CHOIX
POUR L'ÉTUDE BIOLOGIQUE ET L'ISOLEMENT
DE TOXOPLASMA GONDII

par Tsch. SIMITCH, Zl. PETROVITCH et A. BORDJOCHKI

En faveur de l'existence chez le chien et chez l'homme de l'infection à *Toxoplasma gondii* sans symptômes cliniques, plaident d'un côté la présence des anticorps dans leurs sérums et, de l'autre, la découverte même de l'agent de la toxoplasmose dans leurs organes.

L. T. MILLER et H. A. FELDMAN (1), en examinant les sérums d'un groupe de 51 chiens, ont trouvé des anticorps de *T. gondii* chez 59 % d'entre eux. Dans les sérums d'homme, la présence des mêmes anticorps varie, suivant les groupes examinés, de 0 à 65 %. Ces chiffres et d'autres observations (8), démontrent clairement le haut degré de l'infection de l'homme et du chien par *T. gondii*.

De l'existence de *T. gondii* dans les infections de l'homme et du chien sans symptômes de maladie, il y a des preuves directes et indirectes certaines. Des femmes, sans aucun symptômes clinique de toxoplasmose, accouchent d'enfants atteints de toxoplasmose aiguë, ce qui démontre indirectement qu'elles étaient elles-mêmes infectées. D'après CHAMBERLAIN, une chienne inoculée expérimentalement de *T. gondii* au cours de la gestation (infection sans symptômes) a mis au monde des petits chiens présentant de la toxoplasmose aiguë. A l'examen direct des tissus du cœur et du cerveau de l'homme, *T. gondii* a été trouvé par A. PLAUT (2), W.P. CALLAHAN, W.O. RUSSELL et M.G. SMITH (3) et B.H. KEAN et R.C. CROCOTT (4) ; dans les tissus du chien, par N. WICKHAM et H.R. CARNE (5).

Cependant, il faut souligner dès à présent que, d'après les résultats dont nous disposons jusqu'ici, il n'existe pas, dans les infections asymptomatiques du chien et de l'homme, un parallélisme entre la proportion des porteurs d'anticorps de *T. gondii* et la proportion des sujets chez lesquels on découvre, directement ou indirectement (par inoculation à la souris), le parasite dans les tissus de leurs organes. A cet égard, nous nous arrêterons brièvement sur

Reçu pour publication le 23 janvier 1956

les recherches de A. C. KRAUSE (6) d'une part et de L. JACOBS, M. L. MELTON et M. K. COOCK (7), d'autre part.

A. C. KRAUSE, en inoculant aux souris des émulsions d'organes (foie, cerveau et occasionnellement rate et poumon) provenant de 23 chiens apparemment sains, a pu isoler *T. gondii* d'un animal seulement. L'auteur attribue ce résultat unique d'un côté à la petite quantité du matériel inoculé aux souris, relativement à la grandeur de l'organe sur lequel il a été prélevé, et, de l'autre, au choix de l'organe même. A ce sujet, il écrit : « The specimen of tissue was « very small in relation to the organ and the parasites may have « been missed. Furthermore the selection of tissue was limited and « other tissues may be infected ».

L. JACOBS et ses collaborateurs, en inoculant aux chiens de grandes quantités de *T. gondii*, ont réussi à découvrir ce parasite directement ou indirectement (par inoculation à la souris) chez un nombre restreint d'animaux soumis à cette expérience. *T. gondii* n'a été trouvé directement que chez des chiens morts au cours de la toxoplasmose aiguë et qui, au moment de l'inoculation intraveineuse de ce parasite, n'étaient pas âgés de plus de 6,5 semaines. De plus, *T. gondii* a été vu également chez deux autres chiens (âgés de 45 jours), qui ont été sacrifiés 7 et 14 jours après l'inoculation intraveineuse. Chez deux autres chiens, ayant survécu à l'infection, sacrifiés 9 et 10 mois après l'inoculation intraveineuse de *T. gondii*, ce parasite a été isolé, par l'intermédiaire de la souris, du cerveau seulement. Chez un troisième chien (âgé de 65 jours), sacrifié 10 mois après l'inoculation intraveineuse de *T. gondii*, le parasite n'a été isolé que du foie. Cela a amené les auteurs à conclure : « It appears, « therefore, that the isolation of *Toxoplasma* from the tissues of « dogs is fortuitous and that it may not be accomplished even in « animals with latent infections ». Cependant, chez 8 autres chiens (âgés de 45 jours à 9 mois au moment de l'inoculation), sacrifiés 1 à 10 mois après l'inoculation intraveineuse de *T. gondii*, le parasite n'a pas été isolé. Enfin, chez aucun des quatre chiens auxquels on a donné, par la bouche, des organes riches en *T. gondii*, le parasite n'a pas été isolé non plus.

Des expériences de A. C. KRAUSE, ainsi que de celles de JACOBS et ses collaborateurs, résumées ci-dessus, on devrait conclure que l'isolement de *T. gondii* (par l'intermédiaire de la souris), en partant des organes de chiens infectés soit spontanément, soit expérimentalement, ne réussit que dans peu de cas. D'un autre côté, d'après les expériences de JACOBS et ses collaborateurs, l'infection du chien par *T. gondii* n'a un cours aigu que chez les jeunes animaux inoculés par la voie parentérale avec une grande quantité de parasites. En outre, seuls ces animaux éliminent *T. gondii* dans leurs urines ou dans leurs crachats. Avec les matières fécales des mêmes animaux on n'a pu infecter des souris. Si cette constatation est exacte, le rôle du chien dans la propagation de *T. gondii* à l'homme ne devrait pas être importante. A ce sujet, JACOBS et ses collaborateurs disent :

« ...and since the acute infection even in young animal appears to « be of short duration, the chances that dogs serve to spread the « infection to humans by any direct means seem to be small ».

Il ressort donc de tout ce que nous venons de mentionner sur les infections toxoplasmiques à évolution latente, que nous ne connaissons pas encore complètement la biologie de *T. gondii*, ni l'épidémiologie ou épizootiologie de la maladie qu'il provoque chez son hôte.

***

Avant d'exposer nos recherches personnelles sur le sujet il faut remarquer que, jusqu'à présent, nous ne possédions pas d'animal de laboratoire sensible à *T. gondii* à tel point que nous puissions, par lui, étudier la biologie de ce parasite hors de son hôte normal, et l'isoler sûrement, même à partir de cas de toxoplasmose à évolution sans symptômes cliniques. Pour de pareilles investigations, nous disposions, certes, de la souris blanche, mais, d'après nos recherches, elle ne représente pas l'animal idéal en la matière : d'abord elle n'est pas suffisamment sensible à toutes les souches de *T. gondii*, et puis elle est trop petite pour supporter facilement les grandes quantités d'émulsions d'organes inoculées par lesquelles on cherche à isoler *T. gondii*. En faveur de ces remarques plaident les travaux mentionnés ci-dessus de KRAUSE (1955), de JACOBS et ses collaborateurs (1955). Cependant, il en va tout autrement si, au lieu de la souris, on utilise *Citellus citellus*. Avec ce rongeur, nous avons pu étudier comparativement la sensibilité de différents hôtes à *T. gondii*, ainsi que la longévité de ce parasite dans les milieux extérieurs et aussi la possibilité de l'isoler dans les cas de toxoplasmose à évolution latente.

Dans cette première note, nous considérerons spécialement la biologie et la pathologie de *T. gondii* chez *C. citellus*.

ÉTUDE DE *T. gondii* CHEZ *Citellus citellus*.

La souche de *T. gondii* dont nous nous sommes servis a été isolée d'un chien de Nich (partie sud de la Serbie) à l'occasion de nos recherches systématiques de *L. donovani* chez cet animal. Pour l'isolement de *L. donovani* des chiens en apparence sains, nous inoculons l'émulsion de leurs rate, foie et moelle osseuse à *C. citellus* et nous recherchons ensuite ce parasite dans les frottis de rate du rongeur. A notre grande surprise, chez un *C. citellus*, inoculé avec l'émulsion des organes d'un chien, mort au cours de l'expérience, nous avons trouvé *T. gondii* au lieu de *L. donovani*, dans des frottis de rate. Depuis le 17 mai, jour de l'isolement, nous entretenons cette souche de toxoplasmose sur *C. citellus*.

Cette souche de *T. gondii*, très pathogène pour *C. citellus*, est peu virulente pour la souris blanche : nous n'avons pu l'entretenir sur ce rongeur pendant plus de trois passages. D'autre part, le nom-

bre des parasites présents dans les organes (cerveau, foie, poumon, rate et péritoine) des souris mortes ou sacrifiées au cours de l'infection est considérablement plus petit que celui des parasites trouvés chez *C. citellus*. Chez ce dernier rongeur, les parasites se rencontrent dans tous les organes, spécialement dans la rate. Dans cet organe on trouve fréquemment 20 à 50 parasites dans chaque champ microscopique (oculaire 5, objectif 40).

Etant donnée l'extrême sensibilité de *C. citellus* à *T. gondii*, l'infection de ce rongeur avec ce parasite réussit à coup sûr par la bouche, par le nez, par les conjonctives oculaires, par la voie sous-cutanée et par la voie intrapéritonéale.

La longévité des *C. citellus* infectés par *T. gondii* est en rapport, d'un côté, avec la quantité des parasites inoculés et, de l'autre, avec la voie d'inoculation. Pour infecter *C. citellus* avec *T. gondii par la bouche*, nous nous sommes servis de l'émulsion (dans l'eau physiologique) de la rate ou du foie des animaux morts spontanément au cours de l'infection. La quantité de l'émulsion (à 1/100) de ces organes, introduite dans la bouche de l'animal avec une pipette de Pasteur, variait, d'une à trois gouttes. Les *C. citellus* ayant reçu *T. gondii* par cette voie s'infectent à coup sûr ; aucun animal, parmi plusieurs dizaines soumis à cette expérience, n'a échappé à l'infection. La longévité des *C. citellus* ainsi infectés a varié, suivant la quantité des parasites inoculés, de 7 à 13 jours.

L'infection de *C. citellus* avec *T. gondii par le nez* a été obtenue en instillant une à deux gouttes d'émulsion de rate ou de foie dans les narines. Ici, aussi, l'inoculation réussit sûrement : les animaux succombent à la toxoplasmose au bout de 10 à 12 jours.

L'infection des *C. citellus* avec *T. gondii par les yeux* a été pratiquée par l'instillation d'une à deux gouttes d'émulsion de rate ou de foie sous les paupières. Les sept animaux ainsi réinoculés ont tous succombé à l'infection au bout de 10 à 12 jours.

L'infection des *C. citellus* avec *T. gondii par voie sous-cutanée* a été pratiquée jusqu'à présent sur plus de 100 animaux. C'est précisément cette méthode que nous employons maintenant pour l'entretien du parasite au laboratoire. Par cette voie, on inocule au *C. citellus* 0,1 cmc d'une émulsion à 1/1.000 de la rate d'animaux morts au cours de l'infection à *T. gondii*. Les animaux, infectés par l'inoculation de *T. gondii* sous la peau succombent au bout de 10 à 12 jours. Cependant, si on leur inocule 0,1 cmc d'une émulsion de rate à 1/100, la mort survient entre 8 et 10 jours.

Pour l'infection de *C. citellus* avec *T. gondii par voie intrapéritonéale*, nous inoculons 0,1 cmc d'une émulsion de rate à 1/1.000. Au commencement de nos études, nous employions cette voie pour l'entretien du parasite au laboratoire. Cependant, par la suite, nous l'avons abandonnée, car les *C. citellus* inoculés de la sorte succombaient au bout de 4 à 7 jours. Chez les *C. citellus* infectés par cette voie, la quantité d'exsudat péritonéal, contenant de nombreux parasites, varie de 5 à 10 cmc.

LOCALISATION DE *T. gondii* DANS L'ORGANISME DES *C. citellus* INFECTÉS.

Chez les *C. citellus* infectés, *T. gondii* envahit vite tous les tissus des organes internes, avec une prédilection spéciale pour la rate et pour le foie. Afin de déterminer après combien de temps, le parasite est déjà fixé dans ces deux organes, nous avons procédé à plusieurs expériences. Des *C. citellus*, infectés avec *T. gondii* par la voie sous-cutanée, ont été sacrifiés après 5, 10 et 24 heures et une émulsion de leur rate et de leur foie inoculée à des *C. citellus* sains. Parmi ces derniers l'infection n'a réussi qu'avec une émulsion provenant d'animaux sacrifiés à partir de la 10ᵉ heure. Les parasites inoculés sous la peau se trouvaient donc déjà dans le foie et la rate au bout de 10 heures.

En dehors des organes internes (rate, foie, cerveau, poumons et reins), le parasite peut être isolé aussi du sang et de la vessie. Avec 0,5 cmc du sang prélevé dans le cœur de *C. citellus* infectés par *T. gondii*, on a infecté des *C. citellus* sains. D'un autre côté, avec 0,3 cmc du culot de lavage de la vessie (à l'eau physiologique) de *C. citellus* infectés par *T. gondii*, on a infecté des *C. citellus* sains.

Cependant, nous n'avons pas réussi à infecter *C. citellus* avec *T. gondii* ni avec les matières fécales, ni avec la muqueuse du cæcum et du gros intestin provenant de *C. citellus* parasités. Ces expériences ont été faites de la façon suivante : deux à trois grammes de matières fécales, prises dans l'ampoule rectale, ou un à deux grammes du produit de raclage de la muqueuse du cæcum et du gros intestin provenant de *C. citellus* morts au cours de l'infection à *T. gondii*, ont été donnés par la bouche à une dizaine de *C. citellus* sains. Comme aucun de ces animaux n'est mort de toxoplasmose (observation de trois semaines), nous en avons conclu que le parasite ne s'élimine pas de l'organisme des *C. citellus* infectés par la voie rectale. D'autre part, aucun de nos *C. citellus* ne s'est contaminé au contact d'animaux infectés par *T. gondii* avec lesquels ils vivaient, dans la même cage.

RÉSISTANCE DE *T. gondii* EN DEHORS DE *C. citellus* ET DANS LES CADAVRES DES ANIMAUX MORTS DE TOXOPLASMOSE.

Nous avons profité de la grande sensibilité de *C. citellus* à l'égard de *T. gondii* pour étudier la résistance de ce parasite en dehors de l'hôte, ainsi que dans les cadavres des animaux morts.

Dans l'eau distillée et dans l'eau du robinet, à la température du laboratoire, *T. gondii* résiste entre 7 et 10 minutes. Les *C. citellus* inoculés (par la peau) avec des parasites restés dans l'eau pendant 7 minutes, se sont infectés, tandis que l'infection n'a pas eu lieu avec des parasites restés 10 minutes dans l'eau. Cependant, dans

l'eau physiologique, *T. gondii* résiste pendant plus de 24 heures à la température du laboratoire, et pendant 10 heures à la température de 37° C.

Dans les frottis sur lames de verre, conservés à la température du laboratoire, *T. gondii* a résisté jusqu'à 3 heures, et pendant une heure seulement à la température de 37° C. Dans l'un et l'autre cas, la vitalité des parasites a été contrôlée par l'inoculation du produit de lavage à l'eau physiologique des frottis desséchés.

Dans la rate, les parasites exposés à la température de 4° C en eau physiologique, sont restés vivants plus de quatre jours. Leur vitalité a été contrôlée par inoculation à *C. citellus*.

Dans les cadavres de *C. citellus* morts de la toxoplasmose, *T. gondii* reste vivant plus de deux jours à la température du laboratoire, et plus de quatre jours à la température de 4° C. La vitalité du parasite a été de même vérifiée par inoculation à *C. citellus*.

RÉSUMÉ

C. citellus, grâce à son extrême sensibilité à *T. gondii*, est un animal de choix pour l'isolement de ce parasite dans les cas de toxoplasmose à évolution latente. Ce rongeur s'infecte à coup sûr, non seulement par l'inoculation de parasites dans la cavité péritonéale et sous la peau, mais aussi par leur administration par la bouche, le nez et les yeux.

La longévité des *C. citellus* infectés par *T. gondii* varie, d'un côté, avec la voie d'inoculation et, de l'autre, avec la quantité des parasites inoculés. La mort des *C. citellus* infectés survient entre 5 et 13 jours.

Chez les *C. citellus* morts, les organes le plus envahis par les parasites sont la rate et le foie, puis le cerveau et les poumons. Au cours de l'infection, les parasites peuvent être isolés du sang périphérique ainsi que de la vessie. Cependant, ils ne sont présents ni dans les matières fécales, ni dans la muqueuse du cæcum et du gros intestin.

La survie de *T. gondii* dans l'eau distillée ou dans l'eau du robinet ne dépasse pas 10 minutes. Cependant, dans l'eau physiologique, elle est plus longue de 24 heures. Dans les frottis sur lames de verre, exposés à la dessiccation à la température du laboratoire, *T. gondii* reste vivant pendant 3 heures et, à la température de 37° C, une heure seulement. Dans la rate, les parasites exposés à la température de 4° C dans de l'eau physiologique, restent vivants pendant plus de 4 jours.

Dans les cadavres des *C. citellus* morts de la toxoplasmose, le parasite reste vivant pendant plus de 2 jours à la température du laboratoire et pendant plus de 4 jours à la température de 4° C.

BIBLIOGRAPHIE

1. L. T. MILLER and H. A. FELDMAN. — Incidence of antibodies for toxoplasma among various animal species. *J. inf. dis.*, **92**, 1953, 118-120.

2. A. PLAUT. — The problem of human toxoplasma carriers. *Amer. J. path.*, **22**, 1946, 427-430.

3. W. P. CALLAHAN, W. O. RUSSEL and M. G. SMITH. — *Medicine*, **25**, 1946, 343-397.

4. B. H. KEAN and R. C. GROCOTT. — Asymptomatic toxoplasmosis. *Amer. J. trop. med.*, **27**, 1947, 745-748.

5. N. WICKHAM and H. R. CARNE. — Toxoplasmosis in domestic animals in Australia. *Austral. vet. J.*, **26**, 1950, 1-3.

6. A. C. KRAUSE. — Toxoplasma in tissues of man and pets. *J. Parasit.*, **41**, 1955, 545-548.

7. L. JACOBS, M. L. MELTON and M. K. COOK. — Observations on toxoplasmosis in dogs. *J. parasit.*, **41**, 1955, 353-361.

8. L. BALOZET. — Enquête sérologique sur la toxoplasmose de l'homme et du chien dans la région d'Alger. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 1955, 78-83.

SÉPARATION PAR ÉLECTROPHORÈSE DE DIVERSES PROPRIÉTÉS DU VENIN DE VIPERA LEBETINA L.

par Lucien BALOZET

Le venin de *Vipera lebetina* L. de l'Afrique française du Nord possède les propriétés suivantes :

Toxicité pour la souris, par la voie sous-cutanée : dose mortelle minimum 50 γ (1/4 de morts). Avec 33 γ, toutes les souris survivent ; avec 100 γ, toutes meurent. La Dl_{50} est de 68 γ.

Le lapin est plus résistant : il survit à l'inoculation intraveineuse de 4 milligrammes, mais succombe avec 5 milligrammes.

Le *pouvoir hémolytique* est important. Le venin produit l'hémolyse d'hématies de cheval en présence de lécithine (sérum ou solution de jaune d'œuf), à une dose minimum comprise entre 10 et 25 γ. La technique de E. CÉSARI et P. BOQUET (2) et celle de KYES (1) donnent des résultats concordants.

Le venin de lébétine renferme, comme la plupart des venins de serpent, à la fois une *thrombokinase* et une *antithrombokinase* qui peuvent être mises en évidence dans l'expérience suivante : du sang de cheval est recueilli avec une seringue paraffinée et réparti aussitôt (2 cm^3 par tube) dans des tubes paraffinés contenant des quantités variables de venin et placés au bain-marie à 37°. Le temps de coagulation est mesuré :

Venin en γ	1.000	500	250	125	60	30	15	Témoin 0
Temps de coagulation (en minutes)	pas de coag.	pas de coag.	5	5 1/2	5 1/2	8 1/2	8 1/2	9

Reçu pour publication le 29 novembre 1955

La différence des temps de coagulation est plus apparente si le sang est additionné préalablement de 1/4 d'unité d'héparine par cm³ pour ralentir la coagulation :

Venin en γ	1.000	500	250	125	60	30	15	Témoin 0
Temps de coagulation (en minutes)	pas de coagulation		3 coagulation incomplète	3 1/2	5 1/2	9	10	15

La thrombokinase agit à faible dose de venin et, semble-t-il, plus rapidement. L'antithrombokinase agit à plus forte dose et plus tardivement. Mais, contrairement au venin de la plupart des Vipéridés, l'action de l'antithrombokinase est prédominante. Cette particularité est partagée avec le venin de *Vipera latastei* et celui de *Bitis arietans*.

Ces deux diastases sont inégalement sensibles à la chaleur. La thrombokinase est détruite par le chauffage pendant 30 minutes à 60°. L'antithrombokinase est affaiblie par le chauffage pendant le même temps à 70 et à 80°, et n'est détruite qu'à 90°.

L'addition d'une substance thromboplastique (extrait de cerveau) au plasma rendu incoagulable par le venin, est sans effet : le plasma reste liquide.

Le pouvoir *gélatinolytique* est relativement faible. Une solution à 20 p. 100 de gélatine (0 cm³ 3), additionnée de venin et de solution physiologique pour atteindre un volume total de 1 centimètre cube, se gélifie en présence de quantités de venin inférieures à 250 γ. Avec cette quantité, la gélatine reste à demi-liquide. Avec 500 γ, la liquéfaction est complète.

E. Césari et P. Boquet (3) ainsi que W.H.A. Schöttler (4) avaient publié des résultats analogues.

La séparation des constituants protidiques du venin a été tentée par la technique de l'électrophorèse sur papier, en utilisant l'appareil de Machebœuf, Rebeyrotte et Brunerie. Une solution de 250 milligrammes de venin pour un centimètre cube d'eau distillée a été additionnée de la moitié de son volume d'une solution tampon au véronal de pH 8,6. Des gouttelettes de 2 millimètres cubes 5 ont été soumises à l'électrophorèse pendant 4 heures à basse tension. Le papier a été révélé au chlorure mercurique-bleu de bromophénol et examiné à l'électrophotomètre.

La courbe obtenue (fig. 1) révèle l'existence d'au moins six fractions protidiques, numérotées de l'anode à la cathode. Les fractions I, II et III occupent, par rapport au point de départ, la situation des albumines et des globulines α du sérum humain traité de la même manière ; les fractions IV et V correspondent aux globulines β et la fraction VI est déplacée du côté de la cathode au niveau des globulines γ et un peu au-delà.

Les proportions respectives de ces fractions sont :

fraction I :	1 %	fraction IV :	35 %
— II :	4 %	— V :	20 %
— III :	18 %	— VI :	22 %

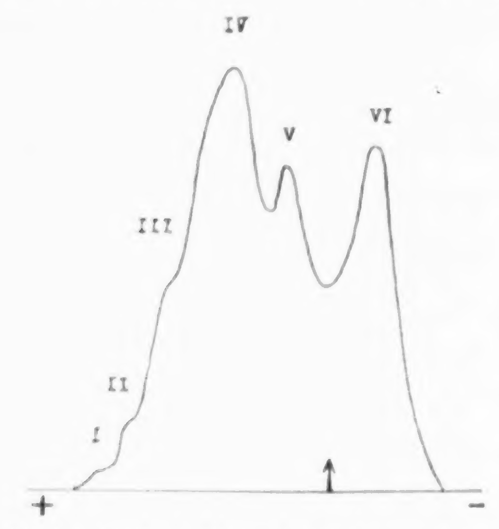


Fig. 1. — Courbe de l'électrophorèse du venin de *Vipera lebetina*. Appareil d'électrophorèse de Machebœuf, Rebeyrotte et Brunerie. Papier Arches 301, de 25 × 6 cm. Tension : 10 V/cm ; intensité : 0,5 mA/cm aux extrémités du papier. Courbe obtenue au photomètre enregistreur automatique Leres (type 201).

Il a été procédé à une élution de ces fractions. Pour cela, quatre électrophorèses ont été faites successivement. Sur chacune des quatre bandes, une piste a été découpée et révélée, ce qui a permis de séparer, dans les trois autres pistes de chaque bande ; conservées humides dans de la cellophane et au réfrigérateur, les fractions mises en évidence.

Les bandes ont été découpées transversalement en quatre parties. La première comprend les fractions I, II et III qu'il n'était pas possible d'isoler d'une manière satisfaisante ; les trois autres comprennent, respectivement, les fractions IV, V et VI.

Les parties découpées, correspondant aux mêmes fractions ou groupe de fractions, ont été immergées dans 6 à 10 centimètres cubes de solution tampon ($ClNa + CO^3Na^2 + CO^3NaH$) de pH 8,6. Après quelques jours de contact au réfrigérateur, les diverses propriétés du venin ont été recherchées.

1° *Hémolyse.* — Hématies de cheval. Techniques de E. Césari et P. Boquet (2). Source de lécithine : sérum normal de cheval.

Fractions protidiques	Solutions éluées							Témoin
	pure	diluées à 1/10			diluées à 1/100			
	0,1	0,5	0,25	0,1	0,5	0,25	0,1	
I + II + III	H	H	H	H	h	0	0	0
IV	H	H	H	h	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0	0	0	0
VI	0	0	0	0	0	0	0	0

H = hémolyse totale ; h = hémolyse partielle ; 0 = pas d'hémolyse.

2° *Facteurs coagulants et anticoagulants.* — Ils ont été recherchés en mesurant le temps de coagulation du plasma citraté et recalcifié, sans addition de thrombokinase. Une série de 9 tubes pour chaque fraction ou groupe de fractions reçoit : le premier tube 0,4 de la solution, le deuxième 0,2 et les suivants des dilutions successives deux fois plus étendues. Un dixième tube sans venin mesure le temps de coagulation propre du plasma recalcifié.

Les résultats, en minutes, sont les suivants :

Fractions protidiques	Numéros des tubes									Témoin
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I + II + III	14	14	14	14	16	16	17	18	18	22
IV	18	18	18	18	18	20	20	20	20	20
V	∞	50	31	30	26	24	24	24	24	24
VI	22	22	22	23	23	23	23	23	23	22

La diastase anticoagulante se trouve liée à la fraction V. De plus, une diastase coagulante est révélée liée aux fractions I, II et III.

3° Les fractions éluées n'ont eu aucune *action sur la gélatine*. Les quantités de venin traitées par l'électrophorèse étaient probablement insuffisantes pour que la ou les diastases peptolytiques se retrouvent en quantités assez grandes.

4° *Toxicité*. — Les solutions des fractions protidiques ont été concentrées à la moitié de leur volume par évaporation dans le vide, et 0 cm³ 5 a été injecté dans les muscles de souris.

Seule, la souris ayant reçu le mélange des fractions I, II et III est morte, en 6 h. 1/2, avec les lésions hémorragiques que produit le venin total. La souris ayant reçu la fraction IV a montré pendant 24 heures une impotence de la jambe inoculée, sans modification sensible de son état général et elle a survécu.

∴

Le partage des principales propriétés du venin de lébétine entre les fractions protidiques séparées par électrophorèse peut être résumé ainsi :

Fractions protidiques	Hémolyse	Coagulation	Anticoagulation	Protéolyse	Toxicité
I + II + III	+ +	+	0	?	+
IV	+	0	0	?	±
V	0	0	+	?	0
VI	0	0	0	?	0

Si l'on fait la comparaison entre ces résultats et ceux obtenus par d'autres auteurs, notamment par E. GRASSET et E. SCHWARTZ (**5**), on peut trouver une certaine similitude dans les tracés, une correspondance dans les fractions protidiques et les propriétés qui leur sont liées.

Il est à remarquer que l'électrophorèse confirme la présence simultanée dans le venin de lébétine et celui de la vipère de Russell de facteurs coagulants et anticoagulants, ces derniers prédominant dans le venin de lébétine et masquant les premiers, tandis que l'inverse est observé dans le venin de la Daboïa (*).

Institut Pasteur d'Algérie.

(*) La vipère lébétine et son venin feront l'objet d'un Mémoire qui sera publié dans un prochain fascicule.

BIBLIOGRAPHIE

(1). P. Kyes. — Venom hemolysis. *J. inf. Dis.*, **7**, 1910, 181-284.

(2). E. Césari et P. Boquet. — Recherches sur les antigènes des venins et les anticorps des sérums antivenimeux. Premier mémoire. *Ann. Inst. Pasteur*, **55**, 1935, 307-330.

(3). E. Césari et P. Boquet. — Recherches sur le venin de la vipère lébétine (*V. lebetina*). *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 1937, 335.

(4). W.H.A. Schottler. — Die gifte von *Vipera latastei* und *Vipera lebetina*. *Zschr. f. Hyg.*, **120**, 1937-38, 408-434.

(5). E. Grasset et E. Schwartz. — Fractionnement par électrophorèse sur papier du venin de *Vipera russellii*. Propriétés et dosages des facteurs coagulants et anticoagulants de ce venin. *Ann. Inst. Pasteur*, **88**, 1955, 271-281.

A PROPOS D'UNE « VARIANTE » MAROCAINE DU VIRUS SUIPESTIQUE

par J. Poul et R. Rampon

Dans un mémoire intitulé « Sur une « variante » marocaine du virus suispestique » (1), nous avions montré que le virus isolé au Maroc, en 1952, au cours d'une épizootie ayant sévi sur le cheptel porcin, était bien un virus pestique, caractérisé par une virulence plus grande que celle des virus suipestiques habituellement rencontrés en Afrique du Nord. Nos conclusions ayant été critiquées (2), nous avons repris notre travail en le complétant. Nous rapportons ici les résultats des nouveaux essais qui ont porté sur la spécificité du sérum antisuipestique et son pouvoir curatif, sur la valeur du sérum normal de cheval dans le traitement de la peste porcine et sur la virulence du virus marocain en cause, ou virus « Casa », comparée au virus « Guérineau », d'origine également marocaine, reconnu comme virus pestique authentique.

Pour démontrer que le virus « Casa » était bien un virus pestique, nous avions utilisé les épreuves d'immunisation croisée, les porcs étant préalablement vaccinés par la méthode de séro-inoculation. Cette technique utilisant du sérum antisuipestique et du virus pestique, il nous fallait prouver que l'efficacité du sérum n'était pas un « postulat ». Pour ce faire, nous avons procédé de la façon suivante.

Des porcs sont inoculés, les uns avec du virus suipestique « Casa », les autres avec du virus « Guérineau » ; puis, ils reçoivent des doses de sérum antisuipestique égales à 3 cc et 5 cc par kilogramme de poids vif, au bout d'un temps qui varie de 17 heures à 113 heures après l'inoculation de virus. Simultanément, des porcs, inoculés comme les précédents, reçoivent du sérum normal de cheval, aux mêmes doses que le sérum antisuipestique et au bout du même temps après l'inoculation du virus. Des témoins ne reçoivent que le virus.

L'ensemble des résultats obtenus est résumé dans le tableau suivant où l'on a mentionné, outre la mort ou la survie des animaux, leur gain ou leur perte de poids, 15 jours après l'inoculation de virus ou au moment de la mort.

(1) A. Donatien (*in memoriam*), J. Poul et R. Rampon. — Surt une « variante » marocaine du virus suipestique. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 1, mars 1955, 37-44.

(2) L. Placidi. — Au sujet de l'identification d'une souche de « pneumonie à virus » du porc isolée au Maroc. *Maroc médical*, **34**, mars 1955, 271-273.

Reçu pour publication le 12 janvier 1956

		Temps après inoculation de virus (heures)	Virus « Casa »	Gain ou perte de poids	Virus « Gérineau »	Gain ou perte de poids
Sérum antisuipestique	3 cc/kg	17 h après inoculation	Survie	+ 7 kg (30 - 37)	Survie	+ 11 kg (37 - 48)
		41 h » »	Survie	+ 6 kg (32 - 38)	Survie	+ 19 kg (48 - 67)
		65 h » »	Mort	— 9 kg (39 - 30)	Survie	+ 7 kg (53 - 60)
		89 h » »	Mort		Survie	— 12 kg (65 - 53)
		113 h » »	Mort		Mort	— 16 kg (74 - 58)
	5 cc/kg	17 h après inoculation	Survie	+ 5 kg (25 - 30)	Survie	+ 12 kg (32 - 44)
		41 h » »	Survie	+ 5 kg (28 - 33)	Survie	+ 11 kg (41 - 52)
		65 h » »	Survie	+ 3 kg (42 - 45)	Survie	+ 12 kg (49 - 61)
		89 h » »	Survie	— 3 kg (48 - 45)	Survie	+ 7 kg (51 - 58)
		113 h » »	Mort		Mort	— 15 kg (72 - 57)
Sérum normal de cheval	3 cc/kg	17 h après inoculation	Mort	— 9 kg (39 - 30)	Mort	— 9 kg (33 - 24)
		41 h » »	Mort	— 17 kg (59 - 42)	Mort	— 9 kg (46 - 34)
		65 h » »	Mort	— 13 kg (63 - 50)	Mort	— 14 kg (44 - 30)
		89 h » »	Mort	— 12 kg (70 - 58)	Mort	— 13 kg (65 - 52)
		113 h » »	Mort	— 11 kg (80 - 69)	Mort	— 10 kg (73 - 63)
	5 cc/kg	17 h après inoculation	Mort	— 9 kg (35 - 26)	Mort	— 10 kg (36 - 26)
		41 h » »	Mort	— 12 kg (41 - 29)	Mort	— 12 kg (40 - 28)
		65 h » »	Mort	— 14 kg (60 - 46)	Mort	— 11 kg (49 - 38)
		89 h » »	Mort	— 14 kg (65 - 51)	Mort	— 8 kg (51 - 43)
		113 h » »	Mort	— 10 kg (71 - 61)	Mort	— 11 kg (70 - 59)
Témoins (Virus seulement)			Mort	— 6 kg (30 - 24)	Mort	— 11 kg (28 - 17)

L'étude de ce tableau permet d'en tirer les conclusions suivantes :

1) *En ce qui concerne le virus « Casa » :*

a) En utilisant le sérum antisuipestique à la dose de *3 cc par kilogramme de poids vif*, les porcs, inoculés avec 1 cc de sang virulent « Casa » dilué au 1/20, guérissent de la peste et conservent leur valeur économique lorsque le sérum est utilisé jusqu'à 41 heures après la contamination expérimentale, probablement plus sévère que la contamination naturelle, au moins dans la durée de la période d'incubation. Après 65 heures, le porc inoculé contracte la peste, mais l'évolution de la maladie est allongée ; 15 jours après l'inoculation les porcs ont gagné 6 et 7 kilogrammes.

b) En utilisant le sérum antisuipestique à la dose de *5 cc par kilogramme de poids vif*, les porcs, inoculés avec 1 cc de sang virulent « Casa » dilué au 1/20, guérissent de la peste lorsque le sérum est utilisé jusqu'à 89 heures après la contamination expérimentale ; ils meurent de peste quand le sérum est employé après 113 heures. Les survivants, 15 jours après l'inoculation, ont accusé des gains de poids de 5, 5 et 3 kilogrammes ; seul le 4e, traité 89 heures après l'inoculation, a perdu 3 kilogrammes.

2) *En ce qui concerne le virus « Guérineau » :*

a) En utilisant le sérum à la dose de *3 cc par kilogramme de poids vif*, seul le porc traité 113 heures après l'inoculation de virus « Guérineau » (1 cc de sang virulent dilué au 1/20) meurt de peste. Le porc traité après 89 heures survit, mais a perdu 12 kilogrammes en 15 jours. Les autres traités par le sérum après 65, 41 et 17 heures ont gagné respectivement 7, 19 et 11 kilogrammes. Si l'on compare ces résultats avec ceux que l'on obtient en utilisant le même sérum avec le virus « Casa », on peut déjà conclure à une plus grande virulence du virus « Casa ».

b) En utilisant le sérum à la dose de *5 cc par kilogramme de poids vif*, seul le porc traité 113 heures après l'inoculation de virus meurt de peste. Les autres ont survécu et ont gagné 7 kilogrammes (traité au sérum après 89 heures), 12 kilogrammes (traité après 65 heures), 11 kilogrammes (traité après 41 heures) et 12 kilogrammes (traité après 17 heures).

3) *En ce qui concerne le sérum normal de cheval :*

Le sérum normal de cheval, quels que soient la dose employée (3 ou 5 cc par kilogramme de poids vif) et le moment de l'intervention, comparé au sérum antisuipestique, s'est montré remarquablement inefficace, aussi bien contre le virus « Guérineau » que contre le virus « Casa ».

La valeur curative du sérum antisuipestique étant démontrée, l'inefficacité du sérum normal de cheval contre du virus pestique (« Casa » et « Guérineau ») prouvée, les épreuves d'immunisation croisée sont valables ; et puisque le virus « Casa » se comporte de

la même façon que le virus « Guérineau » (virus pestique qui nous a servi de virus de référence), on peut dire que le virus « Casa » est bien un virus suipestique. Il diffère cependant du virus « Guérineau » par sa plus grande virulence.

En effet, le sérum anti-« Guérineau » inoculé à la dose de 0 cc 5 par kilogramme, à des porcs en même temps que le virus « Guérineau » à la dose de 1 cc dilué au 1/20 (le virus est constitué par du sang de porc inoculé de peste et sacrifié au moment de l'acmé thermique), permet une bonne séro-inoculation qui protège contre une inoculation virulente d'épreuve faite aussi bien au moyen de virus « Casa » que de virus « Guérineau ».

La même dose du même sérum, utilisée avec la même dose de virus « Casa », dans les mêmes conditions, non seulement ne permet pas la séro-inoculation, mais n'empêche pas les porcs séro-inoculés de mourir de peste en même temps que les témoins. On n'obtient pas de meilleur résultat en diminuant la dose de virus « Casa », qui est alors utilisé sous le volume de 1 cc dilué au 1/500.

Le sérum anti-« Casa », à la dose de 0 cc 5 par kilogramme, inoculé à des porcs en même temps que le virus « Guérineau » à la dose de 1 cc dilué au 1/20, permet une bonne séro-inoculation qui protège contre une inoculation d'épreuve (qui tue les témoins) faite aussi bien avec du virus « Casa », que du virus « Guérineau ».

Au contraire, la même quantité de sérum anti-« Casa », utilisée avec la même dose de virus « Casa », dans les mêmes conditions, n'empêche pas les porcs ainsi séro-inoculés de contracter la peste. Pour réussir, dans ce cas, la séro-inoculation, il faut avec 1 cc de virus « Casa » dilué au 1/20, 2 cc de sérum anti-« Casa » par kilogramme, mais les porcs font une réaction thermique importante, sans signes cliniques, ou 3 cc de sérum anti-« Casa » par kilogramme et l'on ne constate alors ni réaction clinique ni réaction thermique.

On peut résumer ces essais dans le tableau ci-contre.

On constate ainsi :

1) que le sérum anti-« Guérineau » et le sérum anti-« Casa » renferment des anticorps qui se comportent de la même façon, donc qu'ils ont été fabriqués dans l'organisme des porcs producteurs de sérum par des antigènes identiques ;

2) que la même quantité de sérum (0 cc 5 par kilogramme) neutralise 1 cc de virus « Guérineau » dilué au 1/20, alors qu'elle n'empêche pas la maladie provoquée par 1 cc de virus « Casa » dilué au 1/500 ;

3) que pour arrêter 1 cc de virus « Guérineau » dilué au 1/20, il suffit de 0 cc 5 de sérum par kilogramme, alors que pour arrêter 1 cc de virus « Casa » à la même dilution il faut 2 cc ou 3 cc du même sérum.

Ces observations permettent de conclure à une virulence du virus « Casa » plus grande que celle du virus « Guérineau ».

Sérum	Virus	Résultats	Epreuves	
			Virus « Casa »	Virus « Guérineau »
Sérum anti-« Guérineau » 0 cc 5/kg	Virus « Guérineau » 1 cc au 1/20	Séro-inoculation possible	Immunité	Immunité
	Virus « Casa » 1 cc au 1/20	Peste		
	Virus « Casa » 1 cc au 1/500	Peste		
Sérum anti-« Casa » 0 cc 5/kg	Virus « Guérineau » 1 cc au 1/20	Séro-inoculation	Immunité	Immunité
	Virus « Casa » 1 cc au 1/20	Peste		
Sérum anti-« Casa »				
1 cc/kg	Virus « Casa » 1 cc au 1/20	Peste		
2 cc/kg	Virus « Casa » 1 cc au 1/20	Séro inoculation possible Réaction thermique	Immunité	Immunité
3 cc/kg	Virus « Casa » 1 cc au 1/20	Séro inoculation possible	Immunité	Immunité

Cependant, pour confirmer ces résultats, nous avons cherché à appliquer à la peste porcine la méthode de titrage habituellement utilisée pour la virulence des virus, technique qui emploie la DL_{50} calculée par la méthode des totaux cumulatifs de REED et de MUENCH. Malheureusement, ne connaissant pas l'ordre de grandeur probable de la DL_{50}, nous n'avons pu l'encadrer correctement par deux dilutions supérieures et deux dilutions inférieures. Néanmoins, les dilutions essayées allant de 10^{-6} à 10^{-8}, avec des lots de 5 animaux pour chacune d'elles, nous avons obtenu :

pour le virus « Casa » : 100 % de mortalité à 10^{-8},

pour le virus « Guérineau » : DL_{50} comprise entre 10^{-7} et 10^{-8}, résultat qui, quoique incomplet, est encore un argument en faveur de la plus grande virulence du virus « Casa ».

∴

Nous devons donc admettre que le virus marocain que nous avons étudié est un virus suipestique hypervirulent. Le terme de « variante » que nous avons employé pour le définir et qu'on nous a reproché (1) est-il acceptable ? Il existe un certain nombre de définitions de la « variante » et beaucoup d'auteurs emploient le terme dans des sens différents. Aussi ne discuterons-nous pas de cette question de terminologie et nous bornerons-nous à dire que, même si nous l'avons employé à tort, nous avions pris la précaution de préciser le sens dans lequel nous l'entendions : « ... le virus isolé au Maroc en 1952... est un virus pestique authentique. Il s'agit d'une « variante », caractérisée par une virulence beaucoup plus grande que celle des virus ordinairement rencontrée en Afrique du Nord ».

Quant au « complexe pneumo-pestique » du Professeur GORET et de ses collaborateurs (2), nous n'avons jamais pu en envisager l'hypothèse. En effet, si les porcs neufs que nous avons inoculés avec le prélèvement qui nous est parvenu du Maroc sont morts de peste porcine, les porcs vaccinés contre la peste qui ont reçu le même virus n'ont jamais contracté de pneumonie. Ce virus « Casa » est maintenant utilisé à l'Institut Pasteur d'Algérie dans la préparation du sérum antisuipestique, sans que les porcs producteurs de sérum se soient jamais révélés atteints de pneumonie.

⁂

En conclusion, nous pouvons dire :

1) La souche de virus dite « virus Casa » ayant provoqué au Maroc, au début de l'année 1952, une épizootie porcine grave, souche qui nous a été transmise par M. ZOTTNER, Directeur du Laboratoire du Service de l'Elevage à Casablanca, et que nous avons étudiée à l'Institut Pasteur d'Algérie, est bien un virus pestique authentique.

2) La virulence de ce virus est plus grande que celle des virus suipestiques ordinairement rencontrés en Afrique du Nord et, en particulier, de la souche « Guérineau » qui nous a servi de virus de référence. Il faut cependant noter que des porcs séro-inoculés depuis au moins 15 jours sont à l'abri d'une atteinte de ce virus.

3) Le sérum normal de cheval, aux doses de 3 et 5 cc par kilogramme de poids vif, est inefficace contre le virus « Casa », même si l'on intervient 17 heures après la contamination expérimentale.

4) En revanche, et toujours contre ce virus « Casa », le sérum antisuipestique, utilisé à titre curatif, en milieu contaminé, à la dose de 3 cc par kilogramme de poids vif, doit permettre de sauver la plus grosse partie de l'effectif s'il est employé dans les 41 heures

(1) L. PLACIDI, *Loc. cit.*
(2) Cités par L. PLACIDI.

qui suivent la contamination. Il faut reconnaître que le moment de la contamination est difficile, pour ne pas dire impossible, à préciser ; on doit donc intervenir, avec cette posologie, le plus rapidement possible. Avec 5 cc de sérum par kilogramme, on peut espérer des résultats encore meilleurs puisqu'on empêche l'évolution de la maladie expérimentale en appliquant le sérum 96 heures après la contamination ; dans ce cas, malheureusement, la méthode n'est pas économiquement rentable.

5) Nous ne pouvons pas admettre, pour toutes ces raisons, que la souche que nous avons étudiée soit une souche de « pneumonie à virus du porc » puisqu'elle possède tous les caractères d'un virus suipestique à virulence exaltée.

Institut Pasteur d'Algérie.

SUR QUELQUES NOUVEAUX GITES DE SIMULIUM COLOMBASCHENES (FABRICIUS, 1787)

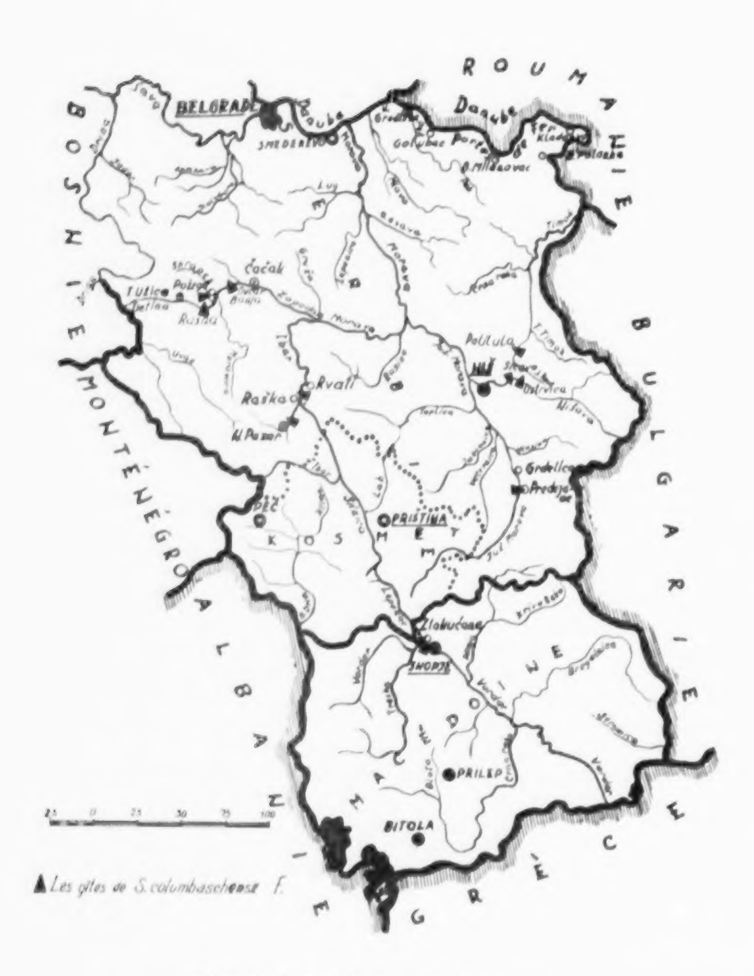
par Vera ZIVKOVITCH

Dans une publication antérieure (1952), nous avons montré que l'opinion répandue il y a encore peu de temps, d'après laquelle *Simulium colombaschense* F., « la mouche de Goloubatz », se rencontrait exclusivement dans le Danube, était erronée. Nous avons signalé, dans ce même travail, avoir trouvé des larves et des nymphes de cette espèce dans quatre rivières de Serbie, où leur développement s'était poursuivi normalement jusqu'à l'éclosion des imagos.

Nos recherches ultérieures, faites en mai 1955, nous ont permis de constater que des gites de *S. colombaschense* existent aussi dans d'autres cours d'eau de Serbie. Nous avons, en effet, rencontré les stades pré-imaginaux de cet insecte dans les rivières suivantes : la Raska (près de Novi Pazar, le 23-V) ; l'Ibar (entre Rvati et Raska, le 22-V) ; la Juzna Morava (près de Predejane, le 16-V) et le Svrljiski Timok (près de Palilula, le 17-V). Dans toutes, nous avons trouvé principalement des larves au dernier stade, des nymphes et des cocons, qui n'y étaient d'ailleurs qu'en petit nombre : dans la Raska, la proportion des stades pré-imaginaux de *S. colombaschense* par rapport aux autres espèces était de 15,74 %, dans l'Ibar de 5,67 %, de 1,83 % dans le S. Timok et, dans la J. Morava, elle n'atteignait que 0,96 %. Par conséquent, comparativement aux autres simulies qui l'accompagnaient, *S. colombaschense* était beaucoup moins abondante.

Outre la Serbie, des larves et des nymphes de *S. colombaschense* ont été également rencontrées en Macédoine, dans le Vardar (au confluent de la rivière Lepenac) et dans le Lepenac (près du village de Zlokucane). Ces recherches ont été poursuivies par Jordanka KECKAROSKA-ILIEVA vers la mi-mai 1953. Tout comme dans les rivières mentionnées en premier lieu, dans les dernières citées aussi la mouche de Goloubatz était en beaucoup moins grand nombre que les autres espèces de simulies et, par rapport à celles-ci, sa proportion numérique n'était, respectivement, que de 11,8 % et de 10 %.

Reçu pour publication le 25 octobre 1955



Carte de la Serbie et de la Macédoine.

Des recherches faites jusqu'à présent, en mai 1953 et 1955, il ressort qu'en dehors du Danube, *S. colombaschense* a encore été rencontré dans dix rivières, dont huit en Serbie et deux en Macédoine. D'après la situation géographique de ces rivières, on peut conclure que les gîtes de cette espèce s'étendent très loin au Sud, hors du Danube et des Portes de Fer (où ils sont le plus nombreux), autrement dit, qu'en Serbie, certains de ces gîtes sont éloignés d'environ 130-185 km de ce fleuve, et ceux de Macédoine d'environ 300 km (voir la carte).

En Serbie, nous avons fréquemment recherché les larves et les nymphes de *S. colombaschense* dans les parties des rivières se trouvant resserrées dans des gorges, c'est-à-dire là où le courant était le plus rapide et le fond pierreux. C'est ainsi que dans la Z. Morava, cette espèce a été capturée à l'intérieur du défilé d'Ovcar-Kablar ; dans la Nisava, dans celui de Sicevo ; dans le S. Timok, dans le défilé de Svrljig, et enfin dans le défilé de Grdelica, dans la J. Morava. En ce qui concerne les autres rivières, les stades pré-imaginaux de cette simulie y ont été aussi cherchés là où le fond était pierreux et le courant très rapide. Il faut bien faire ressortir qu'à part les rivières mentionnées, nous avons aussi recherché *S. colombaschense* dans des ruisseaux, affluents de ces rivières, mais nous ne l'y avons pas rencontré. C'est dans ce but que nous avons porté toute notre attention sur certaines petites rivières et des ruisseaux, affluents du Danube, se trouvant sur le territoire compris entre V. Gradiste et D. Milanovac (66 km). Ces affluents (au nombre de 21) ont été systématiquement contrôlés dans leur cours inférieur, plusieurs années de suite, et un très grand nombre de larves et de nymphes de diverses espèces de simulies y ont été capturées. Cependant, dans aucun d'eux, des larves et des nymphes de *S. colombaschense* n'ont jamais été trouvées, bien que tous ces affluents, sauf deux, se trouvent dans le rayon du défilé des Portes de Fer, c'est-à-dire dans cette partie du Danube où l'on rencontre les gîtes les plus riches de cet insecte. Il faut aussi remarquer que ces ruisseaux et petites rivières sont assez rapides et à fond pierreux et que tous, à l'exception d'un seul (le Pek), sont, le plus souvent, desséchés au cours de l'été et parfois même au début de l'automne, ce qui n'est pas le cas des rivières dans lesquelles la mouche de Goloubatz a été capturée.

Entre certains gîtes de *S. colombaschense* découverts jusqu'à présent en dehors du Danube, il existe de grandes différences quant à la densité de la population des larves et des nymphes. En nous basant sur les résultats obtenus, nous pourrions conclure que les gîtes les plus importants de cette simulie se trouvent dans la Z. Morava et dans la Nisava. Ces gîtes sont, comparativement aux autres, les plus riches non seulement au point de vue du nombre des stades pré-imaginaux de cet insecte qui y sont présents, mais encore au point de vue de leur proportion numérique par rapport aux autres espèces de simulies l'accompagnant. Cependant, malgré le grand nombre de *S. colombaschense* dans ces rivières, ces gîtes sont loin d'être aussi

importants que ceux de la même espèce rencontrés dans le Danube, aux Portes de Fer. Dans ce cas, nous pensons, en premier lieu, à l'étendue du territoire qu'ils occupent, car il est connu qu'aux Portes de Fer seulement, les gîtes de cette espèce s'étendent sur une longueur d'environ 100 km, et, si nous prenons en considération les limites extrêmes de la répartition (Smederevo-B. Palanka) des gîtes de la mouche de Goloubatz, cette longueur atteint alors plus de 230 km (Zivkovitch, 1950). Pourtant, les gîtes de la Z. Morava et de la Nisava ne sont pas sans importance et doivent être considérés comme les plus riches après ceux du Danube. Les gîtes, dans les autres rivières, le sont incomparablement moins, et la plupart d'entre eux ne peuvent faire craindre qu'il en sorte, même approximativement, un nombre de mouches tel qu'il soit un danger réel pour les animaux domestiques de la région. On peut arriver à la même conclusion en se basant d'abord sur la densité de la population des stades pré-imaginaux trouvés dans certaines rivières et, aussi en tenant compte du nombre des imagos. Par exemple, dans le voisinage des gîtes de la Nisava et de la Z. Morava, nous avons rencontré, sur la végétation croissant sur les rives, un assez grand nombre de mâles et de femelles de *S. colombaschense*, tandis que cela n'a pas été le cas avec les autres rivières où nous n'avons trouvé que des exemplaires isolés, ou bien où nous n'en avons pas trouvé du tout. De plus, des femelles ont été également rencontrées sur le bétail dans le voisinage des deux premières rivières, mais, près des autres ce n'est qu'exceptionnellement que nous en avons trouvé.

Baranov (1939) considère que, pendant les années de grandes invasions, *S. colombaschense* peut s'éloigner du Danube, vers le Sud, jusqu'à environ 300 km. Il cite en exemple l'année 1934, au cours de laquelle cette espèce a été récoltée même dans la Macédoine septentrionale (Skopje). Cet auteur assure (1936-1939) que tous les moucherons rencontrés en dehors du bassin du Danube, sont éclos uniquement dans ce fleuve, car, à son point de vue, *S. colombaschense* ne peut se développer normalement dans d'autres eaux que dans celles des Portes de Fer, c'est-à-dire que cette espèce est endémique de cette partie du Danube. Les résultats que nous avons obtenus démontrent clairement que les gîtes de *S. colombaschense* ne se trouvent pas exclusivement dans le Danube, mais que cette espèce se développe aussi, normalement, dans d'autres rivières de Serbie et de Macédoine. Il en ressort donc que tous les moucherons rencontrés en dehors du bassin du Danube ne sont pas éclos uniquement dans cette rivière, mais que certains d'entre eux sont originaires d'autres rivières aussi, éloignées de 130 à 185 km et même d'environ 300 km du gîte le plus important, c'est-à-dire des Portes de Fer.

En comparant les caractères morphologiques des stades pré-imaginaux de *S. colombaschense* capturés dans le Danube, ainsi que les imagos éclos dans ce même fleuve, avec les caractères des stades correspondants d'exemplaires provenant des autres rivières, nous

avons constaté qu'il existait entre eux certaines différences, marquées surtout chez les nymphes. Nous avons mentionné dans un travail précédent (Thèse, 1954) que, dans le Danube, on rencontre des nymphes chez lesquelles le nombre des filaments respiratoires peut varier de 10 à 16, et qu'on trouve le plus fréquemment des formes avec 12 filaments (65,7 %), beaucoup moins avec 10 (20,6 %), 11 (5,5 %), 13 (4,1 %), 14 (2,7 %), et moins encore avec 15 (1,2 %) et 16 (0,2 %). De plus, nous avons signalé que, chez une même nymphe, le nombre de filaments n'est pas toujours le même des deux côtés. Contrairement à ce qui a été trouvé dans le Danube, parmi les nymphes capturées dans les autres rivières de Serbie et de Macédoine on rencontre presque exclusivement des formes avec 10 filaments respiratoires (97,6 %), et beaucoup moins avec 11 (1,8 %), et 12 (0,6 %). Il n'a pas été trouvé de nymphes à 13, 14, 15 et 16 filaments. L'autre différence que l'on peut remarquer, à ce stade, se rapporte au cocon. Chez les nymphes du Danube, le cocon présente, sur le côté latéral de la partie antérieure, des « fenêtres » dont le nombre, la taille et la forme sont variables, tandis que les exemplaires des autres rivières ne présentent ordinairement, dans cette région, que quelques « fenêtres » plus grandes, si bien qu'à première vue, certains de ces cocons rappellent beaucoup ceux de *S. reptans* L. Chez les imagos, c'est dans la couleur qu'on remarque la principale différence. Les exemplaires provenant des rivières, en dehors du Danube, sont ordinairement plus sombres et plus grands que le moucheron de ce fleuve. Enfin, l'ornementation céphalique ne présente pas chez les larves, une grande variabilité d'aspect (*).

Résumé

En se basant sur des recherches faites en mai 1953 et 1955 l'auteur a constaté qu'en dehors du Danube on trouve des gîtes de *S. colombaschense* F. dans 10 rivières, dont 8 en Serbie et 2 en Macédoine. Certains de ces gîtes sont éloignés des Portes de Fer d'environ 185 km et même de 300 km. Entre ces gîtes extra-danubiens il existe de grandes différences au point de vue de la densité de la population des larves et des nymphes. Les plus riches se trouvent dans deux rivières de Serbie, mais ils sont bien moins importants que les gîtes du Danube, c'est-à-dire des Portes de Fer et il n'y a guère de possibilité qu'il en éclose un nombre de moucherons réellement dangereux pour les animaux domestiques de cette région. Ils ne sont pourtant pas négligeables. A part ces rivières, les larves et les nymphes de *S. colombaschense* ont été également recherchées dans

(*) Les données ci-dessus exposées concernant les larves, nymphes et imagos se rapportent principalement aux exemplaires provenant de la Z. Morava ; c'est, en effet, de cette rivière que nous disposons du plus grand nombre de ces stades.

quelques ruisseaux — leurs affluents —, mais on n'y en a pas rencontré. De même on n'en a jamais trouvé dans les petites rivières et ruisseaux affluents du Danube (principalement dans le rayon des Portes de Fer). Les recherches faites jusqu'à présent excluent la conception antérieure d'après laquelle les gîtes de *S. colombaschense* se trouveraient uniquement dans le Danube, tous les moucherons rencontrés en dehors du bassin de ce fleuve ne pouvant être éclos que dans ce dernier.

Les larves et les nymphes de *S. colombaschense* du Danube, ainsi que les imagos qui en proviennent se différencient par certains caractères morphologiques des mêmes stades rencontrés dans les autres rivières. Les différences sont particulièrement nettes chez les nymphes.

Institut de Parasitologie
de l'Académie Serbe des Sciences,
Belgrade.

BIBLIOGRAPHIE

1. N. Baranov. — Studien an pathogenen und parisitischen Insekten IV. *Simulium (Danubiosimulium)* • *columbaszense* Schönb. en Yougoslavie. *Inst. f. Hyg. u. Schule f. Volkges. in Zagreb*, 1936, 3-37.

2. N. Baranov. — Biologische Eigentumlichkeiten der Kolumbatscher Mucke nebst ihren Wanderungen im Jahre 1938. *Vet. Archiv*, Zagreb, **9**, 1939, 105-125.

3. N. Baranov. — Stand der Kolumbatscher Mückenforschung in Jugoslawien. *Zeitschr. f. Parasitenk.*, **11**, 1939, 215-234.

4. V. Zivkovitch. — Contribution à la connaissance des gîtes de *S. columbaczense* Schönb. (Communication préliminaire). *Arch. Sc. biol.*, Belgrade, **1**, 1950, 51-52.

5. V. Zivkovitch. — Sur les gîtes de *Simulium colombaschensis* Fabricius en dehors du Danube (Communication préliminaire). *Arch. Sc. biol.*, Belgrade, **4**, 1952, 143-145.

6. V. Zivkovitch. — Recherches morphologiques et écologiques des Simuliides du Danube avec une étude particulière de *S. colombaschensis* Fabr. (Thèse du doctorat, soutenue en 1954, sous presse).

ÉTUDES SUR LES STATIONS À ANOPHELES MULTICOLOR DES ENVIRONS DE TÉNÈS (ALGÉRIE)

par G. Senevet, L. Andarelli et A. Duzer

La découverte d'*A. multicolor* dans la région de Ténès qui a fait l'objet d'une publication ici même (1) nous a incités à rechercher en 1955 les limites de cette nouvelle station.

Au cours de ces recherches nous avons été amenés à faire trois sortes d'observations concernant l'écologie, la morphologie et le rôle pathogène d'*A. multicolor*.

1° **Ecologie**. — Des prospections systématiques ont été faites au Nord de Chassériau à partir du mois d'avril. *A. multicolor* à l'état larvaire a été retrouvé fin septembre. Des gîtes nouveaux ont été repérés à quelques kilomètres ; tous sont groupés sur le versant nord du Dahra, dans une région où la salure de l'eau est notable. La zone des gîtes s'étend de part et d'autre, principalement à l'Est, de la route nationale n° 19 Ténès-Orléansville, entre Camp-des-Chasseurs et la ligne des crêtes.

Les coteaux sont nus, sans végétation arbustive ; cultivés en céréales, ils sont, à cette époque de l'année, couverts de chaumes ou en jachère.

Du 1er au 10 septembre, des pluies abondantes ont provoqué des crues d'oueds. Le 29 septembre, un mince filet d'eau coule encore dans le lit de l'oued Achache, mais des vasques et des trous d'eau persistent par places.

Les flancs du ravin qui descendent en pente rapide vers l'oued, sont prospectés d'abord. On y voit des trous d'eau entretenus par des résurgences et qui contiennent des larves d'Anophélinés et de Culicinés :

Gîte n° 1 : p.k. 17,5 dit « maison cantonnière » (photo n° 1). — A 50 mètres à l'Est de la route nationale, un trou d'un mètre carré est rempli d'une eau jaunâtre : aucune végétation immergée ni émergée, hormis des Cladophores dont quelques-unes, détachées du fond, forment des croûtes en surface (photo 2). ; pH : 5 ; tempéra-

(1) Ces *Archives* **33**, 1955, 48-50.

Reçu pour publication le 27 janvier 1956

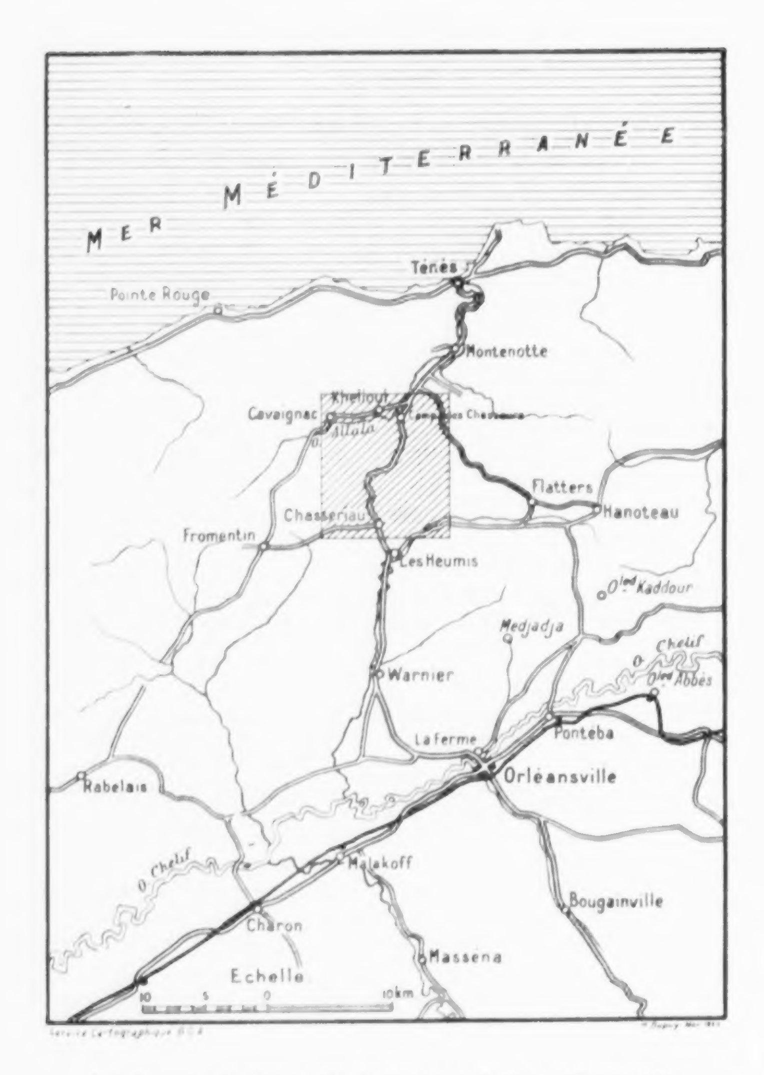
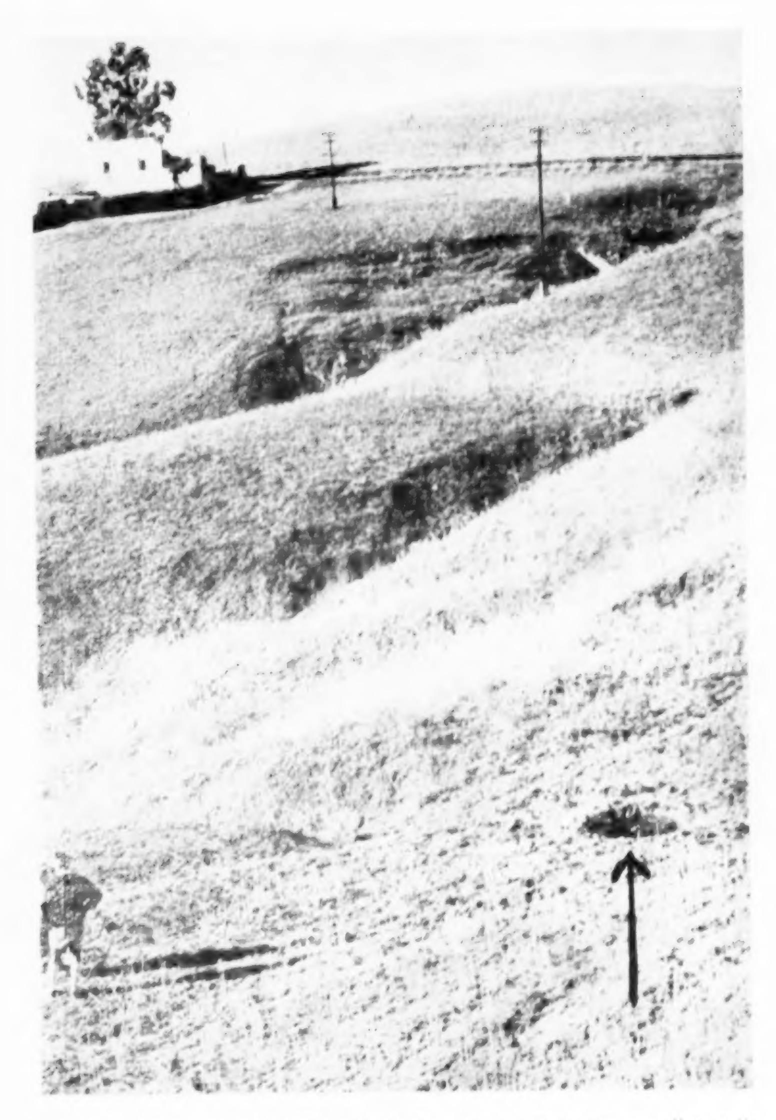
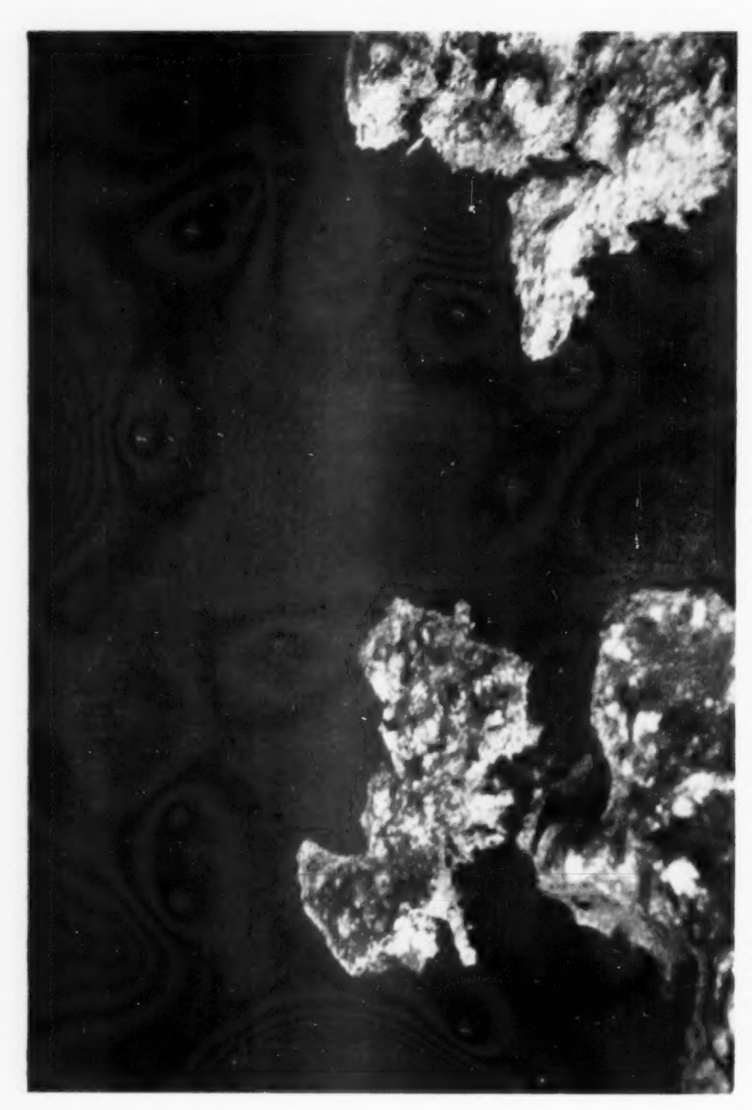


Fig. 1. — Carte d'ensemble de la région de Ténès-Orléansville.
Le rectangle hachuré désigne la région N. de Chassériau.



Gîte à *Anopheles multicolor* près de la maison cantonnière que l'on voit en haut à gauche, près de la route. La flèche noire, en bas et à droite, indique le gîte.

Face page 170



Surface de l'eau du gîte montrant les larves de *multicolor* et les fragments de Cladophores détachées du fond.

Face page 121

ture de l'eau : 20° — température de l'air : 18° ; taux des chlorures (exprimés en NaCl) : 5 gr par litre.

De nombreuses larves à tous les stades et des nymphes d'*A. multicolor* sont capturées.

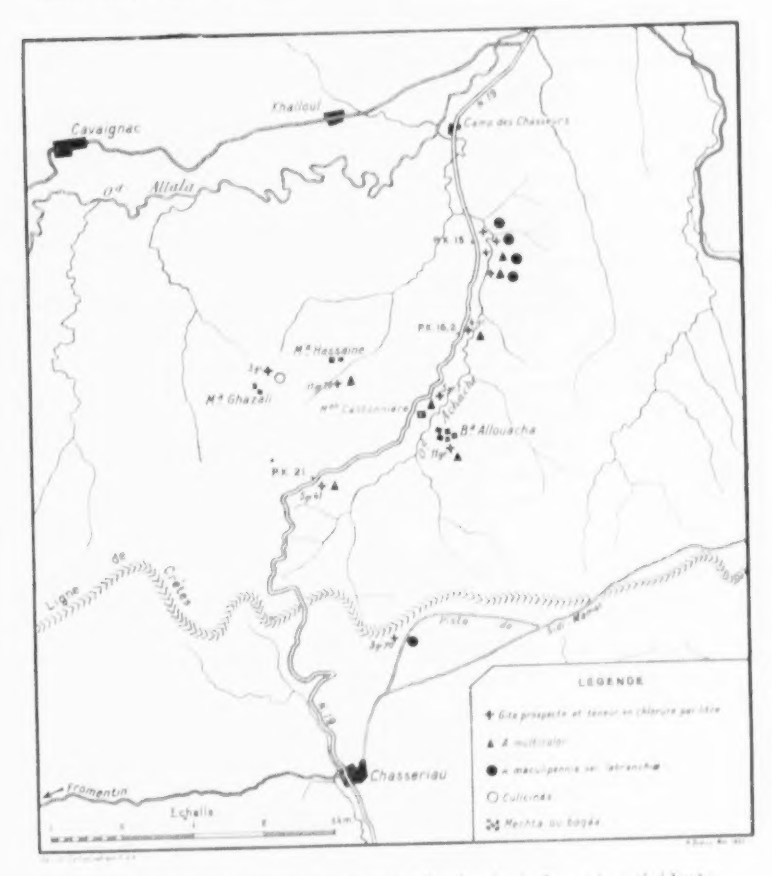


Fig. 2. — Agrandissement de la partie hachurée de la carte précédente.

Les Culicidés présents à l'état larvaire et à l'état nymphal sont *Th. longiareolata* et *C. pipiens*.

A. maculipennis n'est pas trouvé dans ce gîte.

La faune commensale est constituée par des Copépodes, des Ostracodes, des Notonectes, des Gyrins et des Vélies.

Aucun *A. multicolor* adulte n'a été capturé autour du gîte.

GITE N° 2. — Situé à 500 mètres au Sud-Est du gîte précédent, près de la boqaa Allouacha, présente les mêmes caractéristiques, et abrite les même espèces.

La salure de l'eau, notablement plus élevée, atteint 11 gr de chlorures (exprimés en NaCl) par litre.

Une prospection attentive des demeures et des écuries de la boqaa Allouacha voisine n'a pas permis de déceler la présence d'*A. multicolor* ni d'*A. maculipennis* à l'état adulte.

GITE N° 3. — A 1.500 mètres à l'Ouest de la route nationale, à la hauteur de la maison cantonnière déjà citée, un autre gîte à *A. multicolor* est découvert à faible distance de la mechta Hassaïne :

Même aspect que le gîte n° 2.

Taux des chlorures (exprimés en NaCl) 11,20 gr par litre.

Faune commensale : larves de *Stratomyia*.

GITE N° 4. — P.K. 21, à quelques mètres à l'Est de la route nationale, semblable aux précédents :

Faune identique.

Pas de végétation.

Chlorures : 5,41 gr par litre.

GITE N° 5. — P.K. 16,2, trous sans aucune végétation, à fond argileux dans le lit même de l'oued.

A. multicolor est trouvé seul.

Chlorures : 4 gr par litre.

GITES N°^{s} 6 et 7. — P.K. 15,3 et 15,2. Deux trous d'eau, identiques au précédent, dans le lit de l'oued, contiennent des larves d'*A. multicolor* et d'*A. maculipennis*.

Le dosage des chlorures n'a pas été fait.

D'autres gîtes, dans cette même région, ne recélaient pas de larves d'*A. multicolor* :

P.K. 15 et 14,9. Deux trous d'eau (voisins des gîtes précédents n°^{s} 6 et 7) dans le cours de l'oued ne contenaient que des larves d'*A. maculipennis*.

Mechta Ghazali, à l'extrême Ouest de la région prospectée, un trou d'eau sans végétation, contenant 3 gr. de chlorures (en NaCl) par litre, ne révélait que des larves de *C. pipiens* au 2e stade.

Sur la piste de Sidi Mamar, à quelques centaines de mètres au Sud de la ligne des crêtes, un trou sans végétation n'abritait que des larves d'*A. maculipennis*. Le taux de chlorures (en NaCl) était de 3,70 gr par litre.

En ne tenant compte que des gîtes où le dosage des chlorures a été effectué, on observe qu'un taux de 4 gr par litre semble représenter la salure minimum favorable au développement des larves d'*A. multicolor* dans cette région.

La connaissance de ce taux, que des prospections ultérieures corrigeront peut-être, est utile car elle facilitera, dans l'avenir, la recherche d'*A. multicolor* et de son aire de distribution dans l'Algérie du Nord.

Elle montre, en outre, mieux que n'avaient pu le faire les comparaisons forcément limitées, dans le Sud, où *A. maculipennis* est exceptionnel, la coexistence possible d'*A. maculipennis* et d'*A. multicolor*.

On sait, en effet, depuis les travaux d'Etienne SERGENT, que la salure la plus élevée compatible avec l'existence d'*A. labranchiæ*, en Algérie est de 9 gr par litre.

Une marge de 4 à 9 gr par litre serait donc commune aux deux espèces.

L'étendue de la station que nous venons de prospecter est d'environ 20 km². La salure des sources et des résurgences y est bien connue des habitants. Ils sont contraints d'aller chercher fort loin leur eau de boisson. Un test empirique de la salure de leur eau est fourni par le comportement des animaux domestiques. Nous avons pu constater nous-mêmes que, seuls, les ovins s'abreuvent dans les trous d'eau qui contiennent 11 gr par litre. Quand le taux des chlorures ne dépasse pas 4 à 5 gr, les mulets et les bœufs peuvent consommer l'eau.

2° **Morphologie larvaire.** — Nous venons d'envisager la possibilité de rencontrer ailleurs qu'aux environs de Chassériau des stations à *multicolor*. Une grande partie du Tell et des Hauts-Plateaux algériens contient, en effet, des eaux au moins aussi salées que celles de Chassériau. Sont-elles des gîtes favorables pour cette espèce ? la chose est possible, voire probable.

Mais ici un autre problème se pose. Celui du *superpictus*. Cette espèce a été trouvée par KIRKPATRICK dans un gîte de salinité égale à 5 gr par litre. Jusqu'à présent, *A. superpictus* n'a pas été signalé en Algérie et la seule station connue dans le Nord-Ouest de l'Afrique est celle de VILLAIN, en Tunisie.

Or, les larves de cet Anophèle sont difficiles à séparer de celles du *multicolor* KIRKPATRICK, en 1925, ne « connaissait aucun moyen de les distinguer ». Dans le cas de Chassériau, le doute n'était pas possible, car, à côté des larves, nous possédions des nymphes, des adultes d'élevage et des hypopygiums mâles. Il n'en sera peut-être pas toujours de même.

Aussi nous avons cherché à approfondir les différences larvaires. PURI (1931) dans son importante étude des larves d'Anophèles indique les caractères diagnostiques suivants :

« Clef simple ». Clypéales antéro-internes faiblement ramusculées. Une seule tache sombre au milieu du clypéus. Base de la soie prothoracique submédiane interne bien visible .... *A. superpictus*

Clypéales antéro-internes non ramusculées. Une paire de taches sombres en avant de la tache médiane, également présente, autour de la base des soies frontales. Base de la soie prothoracique I peu visible.. *A. multicolor*

Ces caractères ne nous ont pas satisfaits, car les ramuscules des clypéales sont parfois difficiles à voir chez les superpictus authentiques.

Dans sa « clef avancée » PURI ajoute deux caractères d'observation plus délicate.

D'abord « pièce conique à l'apex des palpes maxillaires simple et un peu plus longue que l'appendice digitiforme .... *superpictus*

Cette pièce fendue en deux et à peu près de même longueur que l'appendice .... *multicolor*

En outre, les soies palmées thoraciques seraient présentes chez *superpictus* et absentes chez *multicolor*.

Nous avons cherché à vérifier la valeur du caractère tiré des palpes.

A cet effet, nous avons examiné un certain nombre de larves des diverses espèces de *Myzomyia* présentes ou possibles en Algérie. Outre la taille respective de l'appendice conique et de l'appendice digitiforme dont nous parlerons plus loin, nous avons classé en trois catégories les appendices coniques examinés :

1° L'appendice conique est partagé en deux jusqu'à la base, donnant l'aspect d'un appendice double.

2° L'appendice est fendu jusqu'aux environs de la moitié.

3° L'appendice est pratiquement simple, sans fissure.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Espèces	N. d'appendices examinés	Appendices dédoublés	Appendices fendus jusqu'à la 1/2	Appendices simples
multicolor	101	74	11	16
hispaniola	243		1	242
sergenti	107			107
d'thali	5			5
broussesi	15			15
superpictus ..... (Macédoine)	2			2

Si l'on tient compte du fait que les appendices « simples » observés chez le *multicolor* peuvent n'être que des appendices superposés optiquement, où il est impossible de voir le plan de clivage, on peut admettre que le dédoublement du cône, quand on l'observe, soit un caractère suffisant pour identifier le *multicolor*.

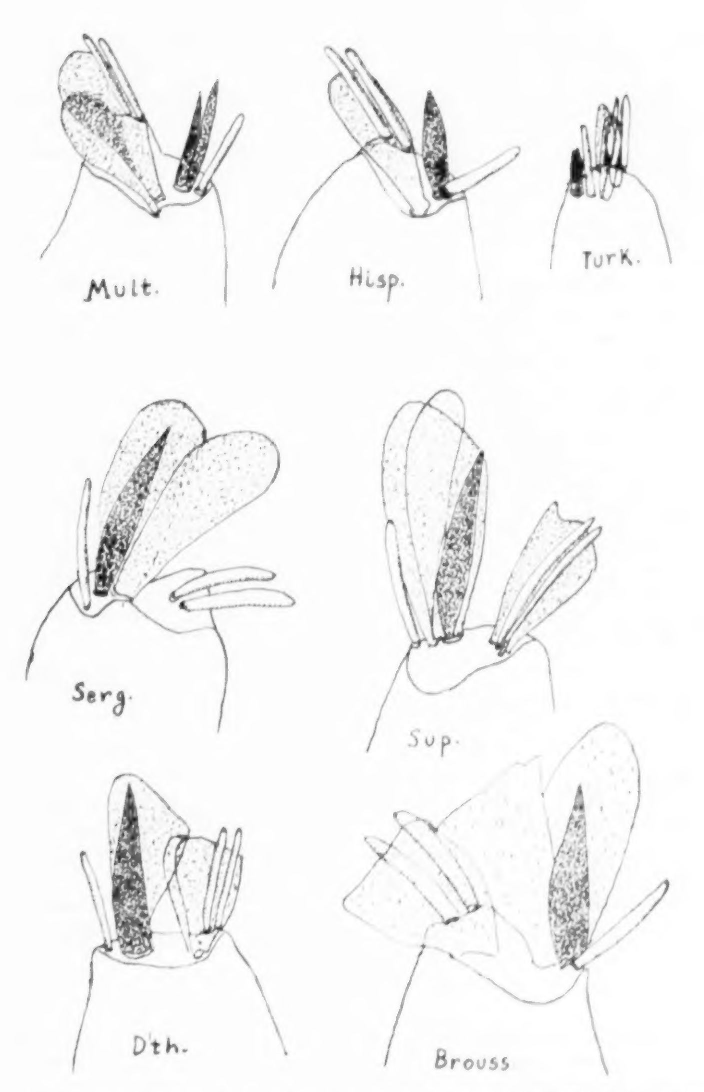


Fig. 3. — Apex des palpes de quelques *Myzomyia* : *multicolor*, *hispaniola*, *turkhudi*, *sergenti*, *superpictus*, *d'thali* et *broussesi*. Le dessin de *turkhudi* d'après Puri (1931, pl. 37, fig. 11), les autres d'après nature.

Pour chacune des espèces l'appendice conique a été fortement ponctué de noir. Les appendices digitiformes sont en blanc. L'insertion des appendices foliacés semble varier selon la présentation du palpe, et ne doit pas servir à définir le bord externe et le bord interne de celui-ci. Cette définition est mieux donnée par les appendices digitiformes : jumelés (bord interne), conique et digitiforme (bord externe).

Notre enquête nous a révélé en outre des différences dans la taille de cet appendice.

Chez *multicolor*, l'appendice conique et l'appendice digitiforme ont à peu près la même longueur (constatation qui confirme celle de PURI).

Chez *hispaniola*, l'appendice conique est légèrement plus long que le digitiforme.

Au contraire, chez les quatre derniers (*sergenti*, *d'thali*, *broussesi* et *superpictus*), l'appendice conique est environ moitié plus long que le digitiforme. D'après PURI, chez *sergenti*, le digitiforme est égal aux 3/4 ou aux 3/5 du conique. Chez le *superpictus*, le conique est un peu plus long que le digitiforme. Chez *d'thali*, il serait à peu près de même longueur.

Ces constatations montrent que, chez deux *Paramyzomyia* (*multicolor* et *hispaniola*) les deux appendices ont la même longueur. Au contraire, chez *broussesi*, il existe une nette différence dans la taille. Encore un caractère qui tend à éloigner *A. broussesi* du groupe des *Paramyzomyia* (voir notre travail sur les soies antépalmées).

Elles apportent une nouvelle différence entre *A. hispaniola* et *A. turkhudi*. Chez ce dernier, d'après PURI, l'appendice digitiforme est égal à 1 fois 1/2 environ la longueur du conique. Chez *hispaniola* il est plus petit.

Cette étude permettra en outre, lors de l'examen d'une larve incomplète (tête isolée ou larve ayant perdu ses soies pleurales) de reconnaître une des formes courantes en Algérie : *hispaniola*, *multicolor* et *sergenti*, ou possibles : *superpictus* ; selon la clef rudimentaire ci-dessous :

1. — Appendice conique des palpes nettement plus long et plus fort que l'appendice digitiforme . . . . . *A. sergenti* ou *A. superpictus*

Appendice conique sensiblement de même taille que l'appendice digitiforme 2

2. — Appendice conique simple . . . . . *A. hispaniola*

Cet appendice plus ou moins divisé en deux . . . . . *A. multicolor*

***

3° **Rôle pathogène**. — Cette localisation nouvelle d'*A. multicolor* incite à rechercher son influence possible sur l'endémie palustre locale. Au cours du mois de septembre 1955, nous avons relevé les indices spléniques et plasmodiques des enfants de la région répartis en quatre groupements :

A) Deux groupements dans les zones à *A. multicolor* :

Douar Heumis, Fraction Atatfa (maison cantonnière) :
— 89 enfants.

Douar Heumis, Boqaa Allouacha :
— 28, soit la totalité des enfants.

B) Deux autres groupements, à titre de témoins, dans des territoires voisins, où *A. maculipennis* existe seul.

Douar Heumis, Fraction Ghouazi :
— 125 enfants.

Douar Baache, Fraction Ouled Yahia :
100 enfants.

A) *Territoire à* A. multicolor :

1. Douar Heumis. Fraction Attaffa. Maison cantonnière.

Ages	Enfants	Rates	[illegible]	I. S.	Rm.	I. Sp.	Hématozoaires V.	F.	M.	Total	I. plasm.
0 à 5 ans	27	5	7	18,5	1,4	25,9	4	3		7	25,9
6 à 10 ans	47	5	8	10,6	1,6	16,9	9	2	1	12	25,5
11 à 15 ans	15	2	2	13,3	1	13,3	3	1		4	26,6
Total	89	12	17	13,4	1,4	18,7	16	6	1	23	25,8

2. Douar Heumis. Mechta Allouacha.

0 à 5 ans	12	1	1	8,3	1	8,3					
6 à 10 ans	11	0					1	1		2	18
11 à 15 ans	5	0						1	1	2	40
Total	28	1	1	3,5	1	3.5	1	2	1	4	14,2

B) *Territoire à* A. maculipennis.

1. Douar Heumis. Fraction Ghouazi. Mech. Ghenadzia.

Cette mechta est à 4-5 kms à vol d'oiseau du territoire à *A. multicolor*. Elle en est séparée par la ligne de crêtes du Dahra, au Sud de laquelle elle est située.

Dans ce territoire les sources et résurgences ne sont pas salées. *A. maculipennis*, seul, a été trouvé dans tous les gites.

0 à 5 ans	47	11	13	23,4	1,1	25,7	5			5	10,6
6 à 10 ans	56	7	13	12,5	1,8	22,5	6			6	10,7
11 à 15 ans	22	3	4	13,6	3,3	54,7	3			3	13,6
Total	125	21	30	16,8	1,36	22,8	14			14	11,2

2. Douar Baache, Souk El Djema, Frac. Ouled Yaya.

0 à 5 ans	41	11	22	26,8	2	53,6	7	2	1	10	24,3
6 à 10 ans	37	13	26	35	2	70	7	4	1	12	32,4
11 à 15 ans	22	7	9	31,8	1,3	41,3	6	1		7	31,8
Total	100	31	57	31	1,8	55,8	20	7	2	29	29

On peut voir, d'après les tableaux, une différence très nette entre ces deux groupes de mechtas.

Dans le territoire à *A. multicolor*, l'indice plasmodique est sensiblement deux fois et quatre fois plus élevé que l'indice splénique. Au contraire, dans les zones à *A. maculipennis* pur l'indice plasmodique est inférieur ou sensiblement égal à l'indice splénique.

Dans le premier cas nous sommes en p ésence d'une épidémie estivo-automnale en activité dans une région endémique. Dans le deuxième groupe le rapport indice plasmodique/indice splénique, plus voisin de l'unité qu'il ne l'est d'ordinaire dans les zones à endémie simple, traduit l'influence d'une poussée épidémique moins marquée que dans les territoires à *A. multicolor*.

Il ne nous est pas possible de dire avec certitude quel a été le rôle joué par *A. multicolor* et celui éventuellement tenu par *A. maculipennis* présent dans les régions voisines. Toutefois, il nous a paru intéressant de signaler une poussée épidémique importante dans une zone où *A. multicolor* a été le seul Anophéliné rencontré à l'état larvaire.

∴

Quelles conclusions tirer de ces recherches ?

1° Le fait d'avoir trouvé, deux années de suite des larves d'*A. multicolor* dans cette région prouve qu'il ne s'agit pas d'une capture fortuite. L'espèce *multicolor* semble implantée dans cette zone.

Sous quelle forme passe-t-elle l'hiver ?

A aucun moment nous n'avons capturé d'adultes, mais l'absence de larves aux cours de recherches systématiques au printemps et en été nous permet de croire que, pendant la période hivernale, avec les crues et les débordements qu'elle entraîne, *A. multicolor* persiste à l'état adulte.

2° Il semblerait, en outre, que les pontes et l'évolution larvaire n'aient lieu qu'à la fin de l'été ou au début de l'automne. S'il en était ainsi, on comprendrait que l'épidémie constatée chez les enfants des douars Allouacha et Atatfa pût être rapportée avec vraisemblance à *A. multicolor*.

Les indices paludométriques ont été relevés dans le courant du mois de septembre au moment présumé de l'activité génésique des femelles.

Il ne s'agit évidemment là que d'hypothèses de travail que devra confirmer la découverte d'adultes pour apprécier l'endophilie et l'anthropophilie de cette espèce. Cette notion renforcerait en outre l'idée, admise par les auteurs algériens du rôle vecteur joué par *A. multicolor*. On sait que ce rôle est fortement mis en doute par certains auteurs égyptiens.

Institut Pasteur d'Algérie
et Service antipaludique
du Gouvernement Général de l'Algérie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

T. Kirkpatrick. — *The Mosq. of Egypt.*, 1925.

I. Puri. — *Ind. Med. Res. Mem.*, **21**, 1931, 69 et 75.

G. Senevet, L. Andarelli et A. Duzer. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 1955, 48-50.

Et. Sergent. — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **14**, 1936, 118.

DE L'UTILITÉ DES TRAVERSES DANS LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (*)

par Edmond SERGENT

M. René VALLERY-RADOT a dit : « C'est dommage que PASTEUR « n'ait pas eu l'observation paisible d'un moraliste. Il aurait pu « écrire un chapitre intitulé : De l'utilité d'avoir certains adversai- « res. Cette discussion avec BASTIAN fit, en effet, découvrir pour « quel motif, au moment des célèbres débats sur la génération spon- « tanée, les hétérogénistes, POUCHET, JOLY et MUSSET, en opérant « comme PASTEUR, mais sur un milieu différent, obtenaient des « résultats en contradiction apparente avec ceux de PASTEUR. [...] « C'est de ce conflit avec BASTIAN que date, pour stériliser les liqui- « des, leur chauffage à une température de 120° » (**).

C'est ce que dit également Émile DUCLAUX : « Toute notre techni- « que actuelle est fille des objections faites par BASTIAN au travail « de PASTEUR sur les générations spontanées » (***).

La contradiction est le ressort essentiel du progrès de la science. L'expérimentateur doit impitoyablement combattre ses propres découvertes pour en éprouver la solidité. C'est justement un des principes fondamentaux des méthodes pastoriennes.

De même qu'un objecteur intelligent et de bonne foi, comme BASTIAN, peut rendre service, il arrive que des contretemps matériels, qui arrêtent net des recherches en cours, ont parfois, à l'improviste, des conséquences heureuses. En dehors de « l'utilité de l'adversaire qui contredit », on peut constater « l'utilité de l'adversité qui contrecarre ». Des événements fâcheux en apparence ont conduit des savants, par un détour inopiné, à d'importantes découvertes. Nous en signalerons trois exemples, tirés de l'histoire de la microbiologie.

I

Un médecin britannique, Ronald ROSS, né aux Indes en 1857, entré dans le Service de santé militaire des Indes en 1881, se consacra à partir de 1890 à l'étude du paludisme, dont il avait vu

(*) Ecrit pour le Jubilé du Pr S. ADLER, *Refuah Veterinarith (Médecine vétérinaire)*, Jérusalem, **12**, 2, juin 1955, 291-283 (en français), 142-147 (en hébreu).

(**) *La Vie de Pasteur*, Hachette, édit. de 1931, p. 368.

(***) *Pasteur. Histoire d'un esprit*, Masson, édit., p. 146.

les ravages dans les populations de son pays natal. De 1895 à 1899, il en recherchait surtout le mode de transmission, dont la découverte devait permettre d'imaginer des mesures preventives. Le travail de laboratoire était accablant, par les journées d'été, aux chaleurs étouffantes, du Dekkan. Pour s'en distraire, et conserver son enthousiasme, le jeune médecin écrivait, aux heures de répit, des poésies qui ont été publiées, en 1910, sous le titre de : « *Philosophies* ». Un de ces poèmes, intitulé : *In exile*, et des quatrains : *Indian fevers*, furent composés à Madras et à Bengalore, au moment où la recherche scientifique, avec ses alternatives d'espoir et de déception, exaltait son courage et son désir de vaincre le mystère.

Dans ses laborieux efforts, qui durèrent de longues années, Ronald Ross était guidé par un fil conducteur : l'hypothèse émise par Alphonse Laveran, en 1884, du rôle des moustiques dans la propagation du paludisme, dont il avait découvert le microbe causal quatre ans auparavant, le 6 novembre 1880, en Algérie.

Laveran a écrit, en 1907, dans la deuxième édition de son *Traité du paludisme* : « Après avoir tenté vainement de déceler le para« site dans l'air ou dans l'eau des localités palustres et de le cul« tiver dans les milieux les plus variés, je suis arrivé à la conviction « que le microbe se trouvait en dehors du corps de l'homme, à « l'état parasitaire et très probablement à l'état de parasite des « moustiques. J'ai émis cette opinion, dès 1884, dans mon *Traité* « *des fièvres palustres* (p. 457) et j'y suis revenu à plusieurs repri« ses. En 1894, dans un rapport au Congrès international d'hygiène « de Budapest sur l'Etiologie du paludisme, j'écris : « Les insuccès « des essais de culture m'ont conduit à croire que le microbe du « paludisme vivait dans le milieu extérieur à l'état de parasite, et « j'ai soupçonné les moustiques qui abondent dans toutes les loca« lités palustres, et qui jouent un rôle très important dans la pro« pagation de la filariose. [...] En disant que le moustique servait « d'hôte temporaire au parasite du paludisme [...] j'indiquais clai« rement la route qu'il fallait suivre pour arriver au but : chercher « ce que devenait le parasite dans le corps des moustiques qui « avaient sucé du sang palustre. L'opinion que je défendais était « considérée, jusqu'en 1895, par la plupart des observateurs, comme « très peu vraisemblable. ... Cependant, en Angleterre, l'idée de la « transmission du paludisme par les moustiques trouvait un défen« seur éminent : Patrick Manson, déjà connu par ses beaux tra« vaux [de 1877-78, en Chine] sur le rôle des moustiques dans la « transmission d'une autre grave endémie des pays chauds, la fila« riose, et un jeune médecin de l'armée des Indes, Ronald Ross, « guidé par l'opinion que nous défendions, P. Manson et moi, entre« prenait une série de patientes recherches qui ont abouti à la « vérification de cette opinion. R. Ross, dans un travail intitulé : « *Du rôle des moustiques dans le paludisme* (*) m'a rendu pleine

(*) *Ann. Inst. Pasteur*, **13**, 1, janv. 1899, 136-144.

« justice. » Il est remarquable, écrit-il, que le Dr LAVERAN n'ait pas « été seulement le premier à observer l'agent du paludisme, mais « aussi le premier à indiquer son mode de développement en dehors « de l'organisme humain ».

Ronald Ross a toujours hautement proclamé que ses travaux avaient été inspirés par l'hypothèse de LAVERAN, soutenue ensuite par MANSON. Il écrivait, en 1902 : « my work was based on the admirable hypo-« theses of LAVERAN and MANSON » (*).

Pour ses recherches, Ronald Ross nourrissait, sur des malades atteints de fièvre palustre, des moustiques capturés dans les maisons et les cantonnements. Puis il disséquait ces moustiques gorgés de sang. Comme il n'était pas entomologue, il se contentait de les désigner sous le nom de « moustiques gris ». Nous sommes actuellement fondés à penser qu'il s'agissait de moustiques communs, de la sous-famille des Culicines. Les expériences restèrent longtemps négatives. Les hématozoaires disparaissaient de l'organisme des « moustiques gris » nourris sur des paludéens. Mais voici que le 20 août 1897, à Secunderabad (Inde méridionale), Ronald Ross, disséquant deux grands « moustiques aux ailes tachetées (*dapple-winged mosquitos*) » ayant sucé le sang de paludéens, trouve dans leur paroi stomacale de petits éléments pigmentés, arrondis, bien différents des cellules épithéliales. Il en comprend tout de suite l'importance. Nous savons à présent que ces moustiques aux ailes tachetées devaient être des Myzomyia, de la sous-famille des Anophélines.

Résultat enthousiasmant. Plein de courage, Ronald Ross va répéter les expériences, la saison est favorable. Mais il reçoit un ordre de mutation ; il est désigné pour un poste à Calcutta. Or dans cette très grande ville, on ne contracte pas le paludisme comme dans les campagnes indiennes. Ronald Ross fut « dans l'impossibilité de trouver à Calcutta des cas de paludisme humain ».

Il se souvint alors que les oiseaux étaient parfois porteurs d'hématozoaires ressemblant à ceux du paludisme humain et il constata leur présence dans le sang de passereaux de Calcutta. Il y reprend donc, en 1898, ses expériences, mais cette fois-ci en opérant sur des Hématozoaires d'oiseaux. Naturellement, il employa les mêmes « moustiques gris », communs dans les maisons, qui lui avaient servi dans le Dekkan. Et cette fois-ci, c'est la démonstration rapide, complète. Chez les moustiques nourris de sang d'oiseaux infectés, on trouve très souvent, dans les parois de l'estomac, des éléments pigmentés caractéristiques, qui font toujours défaut chez les moustiques nourris sur des oiseaux sains. Ces éléments sphériques grossissent et finissent par se rompre dans la cavité générale de l'insecte. Ils donnent naissance à des filaments (les sporozoïtes) qui se répandent

(*) *Mosquitos brigades*, 1902, G. Philip, édit., Londres, p. 61.

dans tout le corps du moustique, spécialement en grand nombre dans les glandes salivaires. Il est évident qu'au moment de la piqûre, ils seront inoculés, en même temps que la salive, sous la peau des animaux piqués. La preuve cruciale en est donnée par l'expérience suivante. Des moustiques sont nourris, en juillet et août 1898, sur des oiseaux porteurs d'hématozoaires ; quelques jours plus tard, 28 moineaux sains sont exposés aux piqûres de ces moustiques ; après 5 à 8 jours, 22 moineaux sur les 28 (soit 79 %) sont trouvés infectés.

Il résulte manifestement de ces recherches de Ronald Ross que les hématozoaires du paludisme accomplissent une partie de leur évolution dans le corps de moustiques, et que ces moustiques inoculent le germe de la maladie. Ces résultats furent confirmés et complétés par les travaux de Grassi, de Bignami et Bastianelli, et par ceux de Koch. Grassi établit les faits suivants : les moustiques qui transmettent le paludisme aviaire sont des Culicines, ceux qui transmettent le paludisme humain sont des Anophélines ; nous avons appelé « loi de Grassi » le principe suivant : pas de paludisme humain sans anophélisme.

Si Ronald Ross était resté à Secunderabad, où ses expériences portaient sur le paludisme de l'homme, il n'aurait peut-être pas, ou du moins pas si tôt, réalisé sa découverte de la transmission des plasmodies palustres par les moustiques, — découverte qu'il réalisa rapidement à Calcutta, en opérant sur le paludisme des oiseaux. Car les moustiques dont il s'est servi, dans les deux séries de recherches, étaient presque tous des « moustiques gris » (des Culicines), qui transmettent le paludisme aviaire, mais non pas le paludisme humain.

La mutation militaire de Ronald Ross du Dekkan à Calcutta, malencontreuse en apparence, parce qu'elle arrêtait ses expériences sur le paludisme humain, lui a, en réalité, rendu service.

II

Un jeune zoologiste allemand, Fritz Schaudinn, qui s'était déjà fait remarquer par ses travaux, fut appointé en avril 1901 par le *Kaiserliche Gesundheitsamt* de Berlin et envoyé au laboratoire de zoologie maritime de Rovigno, en Istrie, sur les bords de l'Adriatique. La région était riche en sujets de travail de toute sorte. Schaudinn y étudia les Protozoaires parasites : coccidies, amibes, et surtout les hématozoaires des paludismes. Il s'y livra à des recherches passionnantes sur des infections sanguines de la chevêche, cette petite chouette qui est l'oiseau d'Athéné. Ces infections sanguines, au nombre de trois, ressemblent, par certains côtés, aux paludismes de l'homme, ce qui les rend intéressantes pour le médecin. Schaudinn donna, le 15 octobre 1903, une note préliminaire sur ses travaux, dont Félix Mesnil rendit compte avec éloges dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur*. On y trouve en particulier une étude



Ronald Ross en 1908.

(D'après cliché [illegible])

Face page 132

PLANCHE II



Fritz SCHAUDINN en 1905.



Thémistocle ZAMMIT en 1935.

Face page 133

détaillée de spirochètes que SCHAUDINN avait longuement étudiés dans l'intestin de Culex nourris sur des chevêches. C'étaient des spirochètes fort grêles et très difficiles à colorer. Mais ces recherches si pleines d'attrait furent interrompues par une décision du Kaiserlichen Gesundheitsamt qui rappelait SCHAUDINN à Berlin, en avril 1904, pour lui confier la direction du Laboratoire de Protozoologie qui venait d'être créé. « Désormais, a écrit Eduard « REICHENOW, le libre travail de recherche devait passer à l'arrière-« plan. En premier lieu, SCHAUDINN était chargé de vérifier certains « résultats de recherches d'autres auteurs, au sujet desquels le « Gesundheitsamt devait prendre position. Il est compréhensible « que ce genre d'activité plaisait peu au chercheur enthousiaste, et « pourtant cela devait le conduire tout droit à la plus importante « de ses découvertes ». C'est ainsi qu'il fut chargé, par le Gesundheitsamt, de vérifier les travaux du zoologue SIEGEL, qui croyait avoir trouvé l'agent causal de la syphilis, un micro-organisme qu'il rangeait dans un genre de Protozoaires mal défini, *Cytorhyctes*. Dans le suc du premier tissu syphilitique vivant excisé par le dermatologiste E. HOFFMANN, adjoint comme médecin spécialiste à SCHAUDINN, celui-ci, qui avait tellement examiné à Rovigno les spirochètes des Culex et en avait la mémoire toute fraîche, vit, le 3 mars 1905, des spirochètes fins et pâles, doués de vifs mouvements. SIEGEL ne les avait jamais remarqués. SCHAUDINN retrouve ces spirochètes pâles (devenus les tréponèmes pâles) sur des préparations à l'état frais ou colorées au Giemsa, faites avec les tissus syphilitiques que HOFFMANN lui procurait. Il constate leur absence dans des tissus sains.

La découverte de SCHAUDINN ne fut pas acceptée sans discussion. Dès le début, E. METCHNIKOFF et E. ROUX purent la vérifier et prirent nettement position, ainsi que toute l'école française. Je me rappelle une carte postale que SCHAUDINN écrivit à Félix MESNIL en 1905, de sa petite écriture fine. Il disait à MESNIL la reconnaissance qu'il conservait aux savants français et à l'Institut Pasteur en particulier, pour lui avoir rendu justice dès le début et avoir combattu pour que soit reconnue sa découverte du tréponème pâle. Précieux témoignage d'un savant étranger pour le jugement et l'esprit de justice de savants français. Fritz SCHAUDINN mourut malheureusement l'année qui suivit celle de sa découverte, à 35 ans.

L'histoire de la découverte du microbe de la syphilis par SCHAUDINN est un nouvel exemple de l'heureux effet d'événements qui paraissaient à première vue défavorables. C'est à regret que SCHAUDINN avait dû abandonner les recherches de science pure que, de 1901 à 1903, il avait poursuivies avec ardeur à Rovigno, près de sa femme récemment épousée. « Ces trois années furent, « nous dit-on, les plus heureuses de sa vie ». Mais ce contretemps a été l'occasion de sa belle découverte.

III

Au XIX[e] siècle, chaque fois que les forces armées britanniques, de terre et de mer, étaient particulièrement nombreuses en Méditerranée, par exemple au moment de l'expédition de BONAPARTE en Egypte, et après la guerre de Crimée, les médecins militaires observaient parmi elles une affection fébrile protéiforme, à laquelle ils donnèrent le nom de « fièvre méditerranéenne » (BURNETT, 1910 ; MARSTON, 1861) ou de fièvre de Malte » (OSWALD-WOOD et NOTTES, 1876 ; BRUCE, 1889). A Gibraltar, où la maladie avait suivi les Anglais, on la nommait : « rock fever ». Mais ces appellations géographiques suscitèrent des protestations des habitants des côtes méditerranéennes d'une part, des îles maltaises d'autre part. Pour cette raison, une Commission internationale réunie à Londres en 1913, sous la présidence de David BRUCE, conseilla le nom de fièvre ondulante qui avait été proposé en 1896 par HUGHES, et qui rappelle un symptôme fréquent de la maladie.

David BRUCE avait découvert en 1887, à Malte, le microbe qui la cause, un petit microbe ne prenant pas le gram, et l'appela *Micrococcus melitensis*. Nous disons maintenant *Brucella melitensis*, d'où le nom de brucellose donné aussi à la fièvre ondulante.

Les troupes britanniques en garnison à Malte et la flotte de la Méditerranée payaient un lourd tribut à la maladie. Les journées d'hôpital pour fièvre ondulante atteignaient les chiffres de 70.000 à 80.000 par an. Toutes les recherches en vue de déceler son mode de propagation demeuraient infructueuses. La situation sanitaire restait la même à La Valette, — ville bien construite, bien pavée, bien drainée, bien balayée, munie d'égouts, bien alimentée d'eau de boisson, qu'une analyse chimique et bactériologique surveillait quotidiennement, — que dans les bourgades malpropres, sans voirie, où l'on buvait l'eau de puits suspects. Les moustiques, soupçonnés, se montrèrent inoffensifs. On observait des faits étranges : c'est ainsi que l'on constatait un grand nombre de cas de fièvre ondulante contractés à l'intérieur même de l'Hôpital naval Bighi, bâti sur la presqu'île rocheuse qui sépare, au Nord, le port de La Valette de la mer. L'exposition de cet hôpital, bien ventilé, bien ensoleillé, en haut d'une falaise de plusieurs dizaines de mètres, est excellente. On raconte que BONAPARTE, lorsqu'il occupa La Valette en allant en Egypte en 1798, fut tellement séduit par ce site qu'il dit : « Voici un endroit qui conviendrait parfaitement au maître du monde pour y construire son palais central ». L'hôpital naval de Bighi présentait ce fait remarquable qu'un grand nombre de malades, traités pour des affections diverses, y contractaient la fièvre ondulante. En particulier, les médecins avaient observé que les matelots de la flotte qui étaient hospitalisés pour une fracture, par exemple, accident assez commun par mauvais temps, et qui, par suite étaient immobi-

lisés assez longtemps dans un Service de chirurgie, se contaminaient fatalement de fièvre ondulante avant de sortir de l'hôpital.

C'est pourquoi une Commission, dite « de la fièvre méditerranéenne », fut constituée en 1904, sous la direction scientifique de la Royal Society, et appointée par l'Amirauté, le War Office et le Gouvernement civil de Malte, pour élucider les problèmes épidémiologiques concernant cette maladie. La commission, présidée par David Bruce, le découvreur du microbe, comprenait des médecins de la marine et de l'armée britannique (surtout écossais), et le Dr Thémistocle Zammit, professeur à l'Université de Malte. Zammit, bactériologue émérite, était aussi un archéologue et un humaniste. Quand, en 1920, il fut nommé recteur de l'Université de Malte, il écrivit son discours inaugural en vers latins.

Les membres de la Commission se livrèrent, de 1904 à 1907, à des études approfondies, se partageant la besogne, se relayant et se vérifiant tour à tour, avec un zèle et une méthode admirables. Leurs rapports, au nombre de onze, forment deux gros volumes pleins d'enseignements.

La Commission faisait, entre autres recherches, des expériences sur des singes, à qui on peut donner une infection ayant de grandes ressemblances avec la fièvre ondulante humaine. Ces singes étaient des macaques en provenance des Indes. Au mois de juin 1905, le recrutement en singes fut déficient : les navires n'en amenaient plus. Les expériences étaient menacées d'être interrompues, perspective affligeante.

C'est alors que Zammit eut l'idée d'expérimenter, à défaut de singes, sur les chèvres, parce que les chèvres sont très nombreuses dans l'île de Malte. Elles constituent une race particulière, très bonne laitière. Zammit en acheta une demi-douzaine ; il demanda de mauvaises laitières, qui coûtent moins cher. Mais, en bon technicien, avant d'inoculer ces chèvres, il prit la précaution de vérifier qu'elles étaient bien indemnes. Le 14 juin 1905, il rechercha si leurs sérums agglutinaient le *B. melitensis* de culture. A sa surprise, sur 6 chèvres, 5 avaient un sérum agglutinant le *B. melitensis* (dans un cas, agglutination immédiate au trois centième). Un *B. melitensis* authentique fut isolé du sang de deux de ces chèvres, du lait de toutes les cinq, de l'urine d'une seule, de la rate de chèvres sacrifiées à l'abattoir. C'était là un fait considérable. Ainsi, un petit troupeau de chèvres, examiné au hasard, se trouve être un réservoir de virus : elles excrètent à flots des micrococques qui sont virulents. L'année suivante, du lait de chèvres naturellement infectées fut donné à ingérer à des singes : ils furent contaminés.

Du coup, l'énigme de la fièvre ondulante qui règne à l'Hôpital Bighi est résolue ; une rapide traversée du port où circulent les *dghaisa*, ces charmantes barques maltaises, on grimpe jusqu'à l'hôpital naval, et, devant sa porte, on voit un chevrier trayant ses chèvres pour les malades de l'hôpital. Dès la première visite, aussitôt après la décou-

verte de ZAMMIT, SHAW, recherchant la lacto-réaction chez 91 de ces chèvres qui fournissent le lait à l'hôpital, en trouve 30 dont le sérum agglutine les *B. melitensis*. Sur ces 30 chèvres, 9 excrètent les microbes avec leur lait. Tandis que le lait ne fait pas partie de la ration journalière des matelots à bord, les blessés des salles de chirurgie en boivent tous les jours : au bout de quelques semaines, ils ont chance d'avoir bu le lait d'une chèvre infectée. Ainsi s'explique le fait paradoxal de la fièvre ondulante que l'on contracte à l'hôpital naval Bighi.

Il fallait étendre l'enquête. C'est ce que firent, pour des milliers de chèvres, ZAMMIT et les autres membres de la Commission. Dans les troupeaux examinés en différentes localités des îles maltaises, la séro-agglutination ou la lacto-agglutination étaient positives chez 4 à 15 pour cent des chèvres ou davantage, la lacto-culture positive chez 2 à 5 pour cent. Les confirmations vinrent de tous les pays où sévissait la fièvre ondulante : Alger, où 4 % des chèvres laitières sont infectées, Tunis, la France métropolitaine, l'Espagne, l'Italie, l'Inde, l'Afrique du Sud.

Les autorités militaires et navales britanniques furent promptes à agir : en juin 1906, le lait de chèvre frais fut banni du régime alimentaire de la garnison de Malte et remplacé par le lait concentré. Le 4 août 1906, une décision du Commandant en chef interdit dans la flotte la consommation du lait non bouilli. L'effet de ces mesures fut « magique ». Les cas de fièvre ondulante tombèrent immédiatement à près de zéro. Il est peu d'exemples d'un triomphe aussi complet et aussi rapide d'une mesure d'hygiène basée sur une découverte scientifique.

La population civile de Malte, à laquelle on ne pouvait donner que des conseils, fut lente à en profiter.

En Algérie et en Tunisie, où le réservoir de virus mélitensique était entretenu par l'arrivée régulière de chèvres venant de Malte, l'importation et le transit des chèvres vivantes, de leurs viandes fraîches et de leurs débris, en provenance des îles maltaises, fut interdit sur le conseil des Instituts Pasteur : arrêté du 4 mars 1908 du Gouverneur Général de l'Algérie, décret du 22 septembre 1909 du Bey de Tunis. Le résultat de ces interdictions fut excellent.

Ces mesures prohibitives étaient justifiées par le fait établi par ZAMMIT que les chèvres contaminées par *B. melitensis* ont une infection latente métacritique extrêmement longue, durant parfois toute leur vie. Ceci explique qu'une première atteinte ne confère qu'une prémunition et non pas une immunité vraie, et qu'un vaccin antimélitensique ne peut être qu'un virus-vaccin vivant, comme l'a montré ZAMMIT, confirmé par Edmond SERGENT.

C'est ainsi qu'un événement qui arrêtait les expériences, le manque de singes, eut en réalité un résultat providentiel.

RÉSUMÉ

C'est grâce à un changement de poste l'obligeant à expérimenter sur le paludisme des oiseaux au lieu du paludisme humain, que le médecin militaire Ronald Ross a résolu rapidement et complètement le problème de la transmission du paludisme par les moustiques.

C'est aussi grâce à un changement d'affectation, qui l'arrachait à ses études préférées, que le zoologiste Fritz SCHAUDINN a découvert le tréponème, agent de la syphilis.

C'est grâce à un contretemps fâcheux que Thémistocle ZAMMIT a découvert le rôle du lait de chèvre dans la propagation de la fièvre ondulante.

Dans la vie scientifique, comme dans la vie de tous les jours, un empêchement peut, par fortune, se muer en événement heureux.

Mais, a dit PASTEUR, « dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés ».

Institut Pasteur d'Algérie.

PUBLICATIONS DE L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

ARCHIVES DE L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

Avis aux Auteurs

Pour chaque article, les auteurs reçoivent 25 tirés à part. Ils sont priés de vouloir bien indiquer l'adresse à laquelle ces tirés à part devront être envoyés.

S'ils désirent des tirés à part supplémentaires, ils devront en faire la demande sur le manuscrit, et régler directement les frais de ces tirés supplémentaires à la Société « La Typo-Litho et Jules Carbonel réunies », 2, rue de Normandie, Alger.

Echanges, Abonnements

Pour les échanges, services et abonnements, s'adresser au Secrétariat de l'Institut Pasteur, Alger, Algérie (compte-courant postal : Alger, 3312-09).

Prix de l'abonnement pour 1956

France et Union française	2.000 francs par an
Pays étrangers	2.800 francs par an

Prix du fascicule

France et Union française	500 francs
Pays étrangers	700 francs

Les fascicules des années antérieures à l'année en cours ne sont pas vendus séparément. Prix des tomes antérieurs à l'année en cours, pour tous pays : 3.500 francs.

Edm. Sergent, A. Donatien, L. Parrot et F. Lestoquard (*in memoriam*). — **Etudes sur les piroplasmoses bovines.** Un vol. in-16 de 816 pages, 325 illustrations, 1945.

Edmond Sergent et Etienne Sergent. — **Histoire d'un Marais algérien.** Un vol. in-8° raisin (15,5 × 24), avec 4 cartes hors-texte dont 2 en couleurs, 18 planches hors-texte et 288 figures, 1947.

Max Vachon. — **Etudes sur les scorpions.** Un vol. in-8° raisin, 482 pages, 697 figures, 1952.